


NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE
U.S. Department of
Health, Education,
and Welfare, Public
Health Service
Washington, D.C.


NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE
U.S. Department of
Health, Education,
and Welfare, Public
Health Service
Washington, D.C.

EDICION DE LA CLINICA PEREIRA LEAL

BOLETIN

DE LA

ASOCIACION MEDICA DE PUERTO RICO

VOL. 49 ENERO, 1957 NO. 1

Entered as second class matter, January 21, 1931 at the Post Office at San Juan, Puerto Rico, under the act of August 244, 1912.

OFICINA ADMINISTRATIVA:

Edificio de la Asociación Médica de Puerto Rico, Ave. Fernández Juncos, Parada 19, Apartado de Correos 9111, Santurce, P. R.

FECHA DE PUBLICACION:

Día último de cada mes.

TRABAJOS ORIGINALES:

Los trabajos originales deben ser enviados al presidente de la Junta Editora, Apartado de Correos 9111, Santurce, P. R., o entregarse directamente en la Secretaría de la Asociación Médica, Avenida Fernández Juncos, Parada 19, Santurce. P. R.

Los originales deben venir escritos a máquina, a doble espacio.

No se devuelven originales. Los autores son responsables de las opiniones que emitan en sus artículos. Ningún artículo publicado en el Boletín podrá ser reproducido sin la previa autorización escrita del Presidente de la Junta Editora.

CITAS BIBLIOGRAFICAS:

Las citas bibliográficas deberán mencionar, en el siguiente orden de sucesión: apellido del autor; iniciales de sus nombres; título del trabajo; título del periódico (abreviado); volumen, página y año. Las citas llevarán un número de acuerdo a su orden de presentación en el texto y correspondiente a la numeración colocada al final.

Ejemplo: 1. Koppisch, E.: Pathology of Arteriosclerosis, Bol. Asoc. Med. de P. R., **46**: 505, (Noviembre) 1954.

ILUSTRACIONES:

Las fotografías que acompañen el artículo deberán estar bien presentadas. Los dibujos y esquemas deberán estar hechos en tinta negra sobre papel blanco. Todas las ilustraciones deberán estar numeradas y se deberá indicar la parte superior de las mismas. Cada ilustración deberá venir acompañada de la leyenda correspondiente.

ANUNCIOS Y SUSCRIPCIONES:

Información en relación con anuncios y suscripciones será suministrada a solicitud en la Secretaría de la Asociación. Todo material de anuncio está sujeto a la aprobación de la Junta Editora.

SUSCRIPCION:

$3.00 al año.


HEADS
Ophthalmoscope, Otoscope, Retinoscope, Transilluminator adapter—all quickly, interchangeable.
HANDLES
Large and medium battery handles with rheostat and comfortable, firm-grip vinyl covering. Cord handle has enamel finish.
CORDS
One with built-in wall plug transformer—one with tip jacks to plug into refracting unit or portable transformers.
FILLER
For converting the medium battery handle to a cord handle.
Combinations to fit EVERY need
Whatever combination of AO Ful-Vue Diagnostic Instruments best meets your needs, you'll appreciate the many outstanding features. With true one-hand operation you make all adjustments without shifting the ophthalmoscope or otoscope from viewing position. Completely prefocused bulbs, interchangeable heads, one-finger rheostat control, perspiration-proof enamel finish, and many other advantages insure long, accurate, trouble-free performance.
AO FUL-VUE
DIAGNOSTIC INSTRUMENTS
American Optical
INSTRUMENT DIVISION
BUFFALO 15, NEW YORK



"KOLOR-SIZED" se clasifican rápida y fácilmente

Pat. Pending

En los hospitales y sanatorios reconocen con entusiasmo que la idea "Kolor-sizing" (cada tamaño un color distinto) es la mayor innovación efectuada en los últimos veinte años en la fabricación de guantes.

Los guantes "Kolor-sized" Seamless ahorran valiosísimas horas y evitan la confusión y el desorden en la clasificación por tamaños. *Sencillamente se clasifican por colores y quedan clasificados por tamaño.*

Las bandas de colores al puño de los guantes están unidas a éstos por un procedimiento exclusivo de Seamless. ¡No se desprenden!

DOS VENTAJAS IMPORTANTES:

1. CLASIFICACION RAPIDA. ¡Ahorra tiempo! ¡Ahorra dinero! ¡Mayor economía!

AZUL—Tamaño 6 1/2

NEGRO—Tamaño 7 1/2

Pruebas verificadas comprueban que tanto los cirujanos como los hospitales se muestran entusiasmados con esta innovación.

Y son los mismos Guantes Quirúrgicos, Seamless de superior calidad, que gozan de reputación universal desde hace más de 25 años.

Cerciórese de que pide — Guantes Quirúrgicos "Kolor-sized" Seamless.

LA MEJOR CALIDAD DESIDE 1877

Marca de Fábrica



DEPARTAMENTO DE EXPORTACION

THE SEAMLESS RUBBER COMPANY

NEW HAVEN 3, CONN., E. U. A.

FRANCISCO GARRATON

Avda. Ponce de León 1608, Santurce

"Un poquito más de KLIM... por favor, Mami"





Al recetar leche para los bebés, el médico puede estar seguro que KLIM es la *mejor* leche . . . la mejor, porque . . .

NINGUNA OTRA LECHE COMBINA <u>TANTAS</u> E IMPORTANTES VENTAJAS para la alimentación infantil. Por ejemplo, la leche KLIM es . . .

Superior en Calidad—Unicamente se usa leche de la mejor calidad en la elaboración de KLIM.

Pura y Segura*—Cuando Ud. recomienda KLIM puede tener la más absoluta confianza de que es siempre una leche pura y bacteriológicamente segura.

Uniforme*—KLIM es completamente uniforme tanto en la cantidad como en la proporción de sus elementos nutritivos. No hay riesgo de trastornos digestivos debido a las variaciones en la alimentación.

***La pureza, seguridad y uniformidad de KLIM están garantizadas por el estricto Sistema Borden de Control de Calidad.**

Fácil de Digerir—La leche KLIM es más fácil de digerir porque las partículas de proteína y grasa son más pequeñas [illegible] el coágulo de proteína es más blando.

Flexible—KLIM permite que la cantidad y tipo de carbohidrato añadido a las fórmulas puedan cambiarse, de acuerdo con las necesidades individuales del bebé.

Fortificada con Vitamina D—KLIM contiene una cantidad suficiente de Vitamina D para proporcionar óptimo crecimiento, así como también para evitar el raquitismo y para ayudar a desarrollar huesos y dientes fuertes y sanos.

Como Ud. puede ver en esta lista compendiada, la leche KLIM combina muchas e importantes ventajas para la alimentación infantil. Por esta razón los médicos en todas partes están de acuerdo en que . . . KLIM es la mejor leche para el bebé.

KLIM
POWDERED WHOLE MILK
LECHE EN POLVO

La Leche que Ud. Puede Recomendar con Toda Confianza

LECHE KLIM

THE BORDEN
FOOD PRODUCTS COMPANY
Division of The Borden Company
350 Madison Avenue
New York 17, N. Y., E.U.A.

Distribuidores para Puerto Rico:

PLAZA PROVISION COMPANY, Fortaleza 104, San Juan, P. R.

Nuevo avance en la nutrición moderna

elixir

Cerofort®

(esencialísima L-Lisina con importantes vitaminas B)

Para los requerimientos especiales de:

edad avanzada, adolescencia, embarazo, lactancia, convalecencia.

La eficiente síntesis de tejidos requiere

- todos los aminoácidos esenciales
- simultáneamente
- en proporciones correctas[1] vg., como en las proteínas animales.

La síntesis se retarda cuando la lisina es baja

Un promedio del 20 al 40 por ciento de la proteína dietaria consiste de proteína de trigo u otros cereales la cual es deficiente en lisina como en un 50%. Numerosas autoridades informan que: "Añadiendo una pequeña cantidad de lisina, el balance de los aminoácidos se corrige y el grado de formación de tejido es aproximadamente el doble".[2]

La dosis diaria de 3 cucharaditas, una con cada comida, suministra:

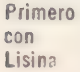
Monoclorhidrato de L-Lisina	790 mg.*
Vitamina B_{12}	25 mcg.
Clorhidrato de Tiamina	10 mg.
Riboflavina	10 mg.
Clorhidrato de Piridoxina	2 mg.
Niacinamida	100 mg.
Pantenol (una forma más estable de Pantotenato)	20 mg.
Alcohol 5%	

*Equivalente a 600 mg. L-Lisina
Se ofrece en frascos de 8 onzas fl.

REFERENCIAS: 1. Cannon. P. R.: J.A.M.A. 135: 1043, 1947.
2. Flodin, N. W.: American Miller & Processor 81:30, 1953.

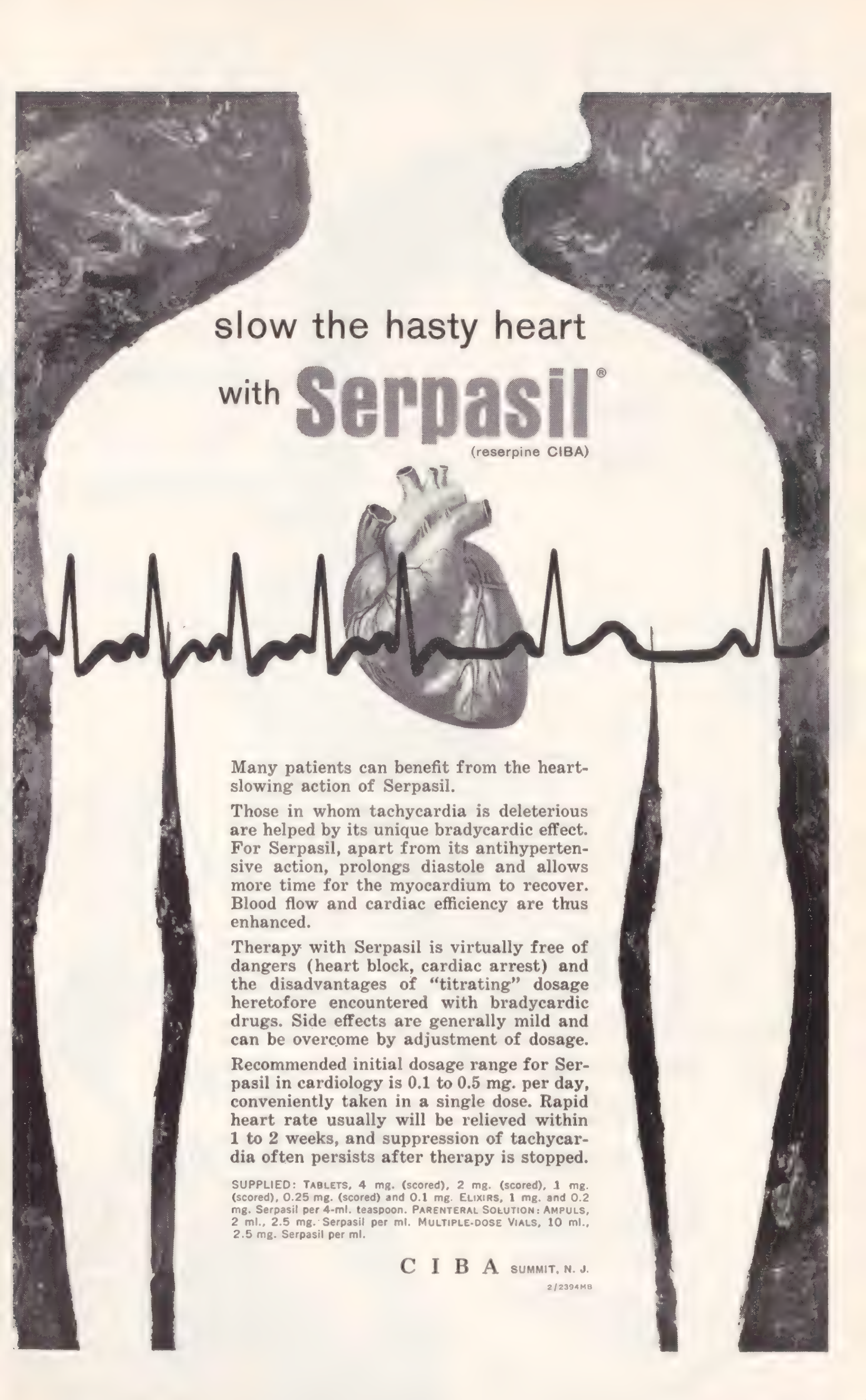
Grageas Cerofort

(L-Lisina más todas las vitaminas importantes)





WHITE LABORATORIES, INC. • KENILWORTH, NEW JERSEY. E.U.A.



slow the hasty heart
with Serpasil®
(reserpine CIBA)
Many patients can benefit from the heart-slowing action of Serpasil.
Those in whom tachycardia is deleterious are helped by its unique bradycardic effect. For Serpasil, apart from its antihypertensive action, prolongs diastole and allows more time for the myocardium to recover. Blood flow and cardiac efficiency are thus enhanced.
Therapy with Serpasil is virtually free of dangers (heart block, cardiac arrest) and the disadvantages of "titrating" dosage heretofore encountered with bradycardic drugs. Side effects are generally mild and can be overcome by adjustment of dosage.
Recommended initial dosage range for Serpasil in cardiology is 0.1 to 0.5 mg. per day, conveniently taken in a single dose. Rapid heart rate usually will be relieved within 1 to 2 weeks, and suppression of tachycardia often persists after therapy is stopped.
SUPPLIED: TABLETS, 4 mg. (scored), 2 mg. (scored), 1 mg. (scored), 0.25 mg. (scored) and 0.1 mg. ELIXIRS, 1 mg. and 0.2 mg. Serpasil per 4-ml. teaspoon. PARENTERAL SOLUTION: AMPULS, 2 ml., 2.5 mg. Serpasil per ml. MULTIPLE-DOSE VIALS, 10 ml., 2.5 mg. Serpasil per ml.
C I B A SUMMIT, N. J.
2/2394MB

DOBLEMENTE RICO*!

*Rico en SABOR!

*Rico en VITAMINAS!

JUGO DE TOMATE LIBBY'S

DELICIOSO!

NUTRITIVO!

SALUDABLE!

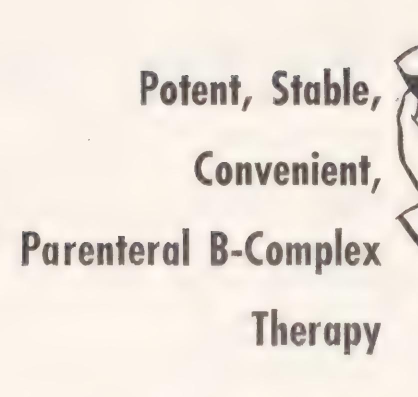
Si quiere lo mejor pida la marca Libby's

Libby's

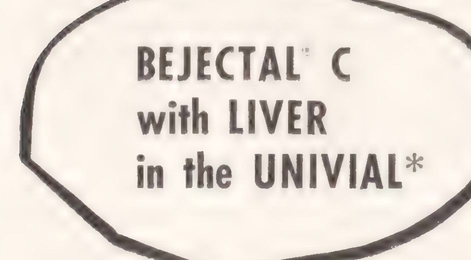
TOMATO JUICE



moniliasis
vaginal
MICOSTATIN
Nistatina Squibb
óvulos
comprimidos
de Micostatin
suminstración: cajas de 15
SQUIBB
'MICOSTATIN' ES UNA MARCA DE FABRICA



Bejectal C with LIVER—vitamin B complex with specially purified liver extract and ascorbic acid, Abbott—is packaged in the Univial to secure utmost stability and to preserve maximum ease of preparation. This dual compartment vial separates the solid portion of the product from the liquid. Simple pressure on the top rubber stopper dislodges a plug separating the compartments and the reconstituted solution may then be withdrawn by syringe.



(Abbott's Injectable Vitamin B Complex with Vitamin C and Liver)
For intramuscular use only.

*T.M. Univial Corp.

When mixed, 10 cc. contains:

Thiamine Hydrochloride	200 mg
Riboflavin	30 mg
Vitamin B_{12} (from liver extract injectable)	40 mcg.
Nicotinamide	750 mg.
Pyridoxine Hydrochloride	50 mg.
Choline	105 mg.
Sodium Pantothenate	50 mg.
Ascorbic Acid	1 Gm.

In Injectable Liver Extract.

Available in 10 cc. UNIVIAL

ABBOTT LABORATORIES PUERTO RICO, INC.
Barrio Obrero Station • Santurce

BOLETIN

DE LA ASOCIACION MEDICA DE PUERTO RICO

VOL. 49 ENERO, 1957 NO. 1

LA INSUFICIENCIA TUBULAR AGUDA*

R. ARRILLAGA TORRENS, M.D.
ENRIQUE KOPPISCH, M.D.
PABLO G. CURBELO, M.D.
GUMERSINDO BLANCO, M.D.

Santurce, P. R.

1. ASPECTOS CLINICOS

R. ARRILLAGA TORRENS, M.D.

La anuria, o sea el cese total o casi total del flujo urinario, puede sobrevenir en numerosos cuadros clínicos. Desde los tiempos más remotos de que tenemos mención, se observó la anuria como complicación de procesos patológicos no relacionados entre sí. Sólo en los últimos años ha comenzado a aclararse este tópico. En la mayor parte de los casos de anuria no existen alteraciones propias del riñón, y, como más adelante veremos, se trata de un problema quirúrgico y no clínico. Pero la variedad de anuria que ocupa nuestra atención en esta reunión es primordialmente un problema clínico de patología renal intrínseca, y se debe, según el mejor criterio actual, a un fracaso agudo de la función tubular.

El reconocimiento de la insuficiencia tubular aguda como entidad nosológica per se es fruto, principalmente, de los trabajos de Bywaters y sus colegas durante la Segunda Guerra Mundial. Mientras estudiaban el síndrome de aplastamiento, resultado de los bombardeos de Londres, estos autores[1, 2] notaron que algunos pacientes traumatizados podían recuperar del choque inicial, y estar aparentemente bien durante unos días, pero desarrollaban anuria, y a los pocos días morían en estado de coma urémico. Así se planteó un grave problema clínico.

Ciertos estudios patológicos demostraron que la alteración renal más manifiesta se asentaba en el segmento distal de las ne-

* Symposium celebrado en la Asociación Médica de Puerto Rico el 27 de junio de 1956, como parte de los actos celebrados con motivo del décimoquinto aniversario de la Clínica Pereira Leal.

fronas, por lo que Lucké[3] bautizó el cuadro clínico-patológico con el nombre de "nefrosis de nefrona distal" (en inglés, "lower nephron nephrosis"). De todos los nombres que se le han dado, éste es el que más se utiliza, pero se la ha designado con muchos otros: Bywaters[2] lo llamó "síndrone de aplastamiento", Oliver[4] "anuria aguda", y Van Slyke[5] lo designa "riñón del estado de choque". El de nefrosis distal es un término de orientación anatómica, y por eso se popularizó tan fácilmente, pero es insuficiente en sí, ya que la lesión anatómica no se circunscribe en realidad al túbulo distal. De hecho, cuando lo causa el envenenamiento con sales de uranio[6], es el túbulo proximal el más afectado. Bell,[7] acertadamente, ha señalado que en realidad toda la nefrona se afecta en mayor o menor grado, por lo que lo denomina "enfermedad tubular aguda", Smith y Swann[8] por otra parte, prefieren llamarlo "fracaso renal agudo". La orientación clínica en la nomenclatura va ganando terreno. Nosotros, en castellano, hemos preferido usar el término de "insuficiencia tubular aguda".

Como el término "nefrosis" ha figurado prominentemente en relación con el cuadro que definimos, vale la pena aclarar el uso de este término en la nomenclatura. Friedrich Muller, en 1905, introdujo la palabra "nefrosis" para indicar "degeneración de los túbulos renales" y distinguir ciertos cuadros que él creía que no eran inflamatorios. Usado así, es un término estrictamente anatomopatológico. Conviene señalar que una de las afecciones incluídas en el término "nefrosis", específicamente la nefrosis lipoidea, comprende un síndrome de albuminuria masiva, y alteraciones características en las proteínas séricas y en el colesterol de la sangre, etc. De hecho, el término "nefrosis" comenzó a usarse en clínica ha ya tiempo para designar este cuadro clínico, sin referencia a ninguna lesión anatómica específica, con lo que surgió la confusión que persiste hasta nuestros días. En otras palabras, la nefrosis como término anatómico usado por los patólogos, es enteramente distinta de la nefrosis como término usado en la clínica. Queda pues explicado por qué al usar el término "nefrosis distal" señalamos que es un término de orientación anatómica.

Definición: Se trata de un cuadro clínico[8] uniforme, caracterizado por el hecho de que aunque múltiples factores pueden desencadenarlo, la intensa isquemia renal es el disturbio fisilógico fundamental. Vamos, para fines descriptivos, a intentar una definición, más detallada. En primer lugar, la insuficiencia tubular aguda es un síndrome caracterizado en parte por anuria u oliguria, sin hipotensión arterial, y sin obstrucción mecánica al flujo urinario. Conocemos el hecho[9] de que en los estados de deshidratación, si no existe lesión renal, el volumen urinario es de alrededor de 500cc diarios, cifra que parece constituir una mí-

nima absoluta. Así pues, propongo que se acepte que al llegar el volumen a 400cc diarios ya se ha declarado un estado de anuria parcial. Un mayor volumen constituye oliguria, estado que satisface la eliminación urinaria mínima de que ya hablamos.

La insuficiencia tubular aguda sobreviene[6] principalmente como complicación o resultado de los siguientes estados patológicos:

1. El choque en cualquiera de sus formas médicas y quirúrgicas, o asociado a quemaduras extensas, hemorragias graves, y gran deshidratación.

2. Los trastornos en el equilibrio de los electrólitos:

   Los estados de acidosis o alcalosis,
   La hipocloremia,
   El coma diabético,
   La obstrucción intestinal,
   La estrechez pilórica,
   La anemia perniciosa,
   Las infecciones agudas,
   El cólera y las diarreas graves,
   Los vómitos incontenibles.

3. La eliminación de pigmentos por vía renal:

   El síndrome de aplastamiento,
   Las transfusiones de sangre incompatible,
   La hemólisis intravascular,
   Las quemaduras,
   La fiebre amarilla,
   La malaria perniciosa,
   Las hemoglobinurias,
   La leptospirosis (enfermedad de Weil),
   El icterus neonatorum, y
   La isquemia muscular no traumática.

4. Los estados alérgicos:

   La eclampsia,
   La intoxicación con sulfonamidos,
   El favismo, y
   La hipersensibilidad a toxinas bacterianas.

5. Intoxicación con sustancias nefrotóxicas:

   Las sales de uranio,
   El tetracloruro de carbono,
   Los compuestos de metales pesados como el bismuto,

Las sales mercuriales,
Los hongos y setas,
El fósforo,
El aloxán, y
El creso.

La lista parece abrumadora porque comprende factores que a primera vista son muy disímiles, pero en realidad tienen en comun el que todos lesionan el riñón. Es necesario aclarar que la insuficiencia tubular aguda no es siempre, ni obligatoriamente, parte de estos estados patológicos. En muchos de esos estados e intoxicaciones es excepcional la insuficiencia renal aguda. Es rarísima, por ej., en el coma diabético.

El choque es la causa más frecuente de insuficiencia tubular aguda, a pesar de que no surge en la mayor parte de los casos de choque. Durante la Segunda Guerra Mundial, Mallory[12] la encontró en el 18.6% de 427 casos de muerte por choque traumático. En la vida civil su frecuencia en casos de choque es mucho menor, tal vez porque reciben tratamiento más pronto que los militares. En cambio, en la leptospirosis la muerte sobreviene casi siempre por insuficiencia tubular aguda. Patogénesis y fisiología patológica: Casi siempre, los casos de insuficiencia tubular aguda han pasado por un estado de choque. Aún aquéllos que no han manifestado síntomas de colapso vascular periférico muestran hemoconcentración y déficit de volumen sanguíneo. Durante la fase inicial del choque los vasos renales (6, página 77) muestran mayor constricción que los de la circulación general. Proporcionalmente la constricción es mayor que la disminución de el débito cardíaco. En todos los casos de choque se observa oliguria o anuria, pero generalmente esto es transitorio, y si el período de isquemia es breve no se lesiona el riñón. La mortalidad es proporcional a la duración de la isquemia (6, pág. 759). En el hombre el pedículo renal no puede obstruirse durante más de 30 minutos (6, pág. #761). Conviene apuntar que el riñón es un órgano admirable en su capacidad funcional, de modo que la eliminación de orina persiste aún en casos en que la eliminación del "diodrast" se ha disminuído a un 5 o un 10% de lo normal (6, pág. #774). Claro está que todo tiene su límite, y la isquemia, al cabo de cierto tiempo, lesiona los túbulos. La insuficiencia tubular se manifiesta cuando la isquemia sobrepasa ese límite. Cuando eso no sucede, los disturbios renales son transitorios y desaparecen al aliviarse el estado de choque.

En resumen, que el choque desencadena una vaso-constricción generalizada, siempre más manifiesta en los riñones. Si el choque no es muy grave o muy prolongado, pasa sin afectar al

riñón y sólo habrá una oliguria transitoria, pero si el choque es más prolongado y grave el riñón se afectará por la isquemia, sobre todo en su sistema tubular. En estos casos, si el paciente sobrevive y se recobra del choque, pasará al estado de insuficiencia tubular aguda, con anuria completa o parcial. De ser parcial, su orina será escasa y de baja gravedad específica (alrededor de 1.012), será obscura, ácida, y contendrá cilindros y hematíes; casi siempre se desarrollará uremia.

Casi todos estos casos, pero especialmente aquellos asociados a transfusiones de sangre incompatible, o a hemólisis intravascular, muestran obstrucciones tubulares por cilindros compuestos de productos hemáticos. La hemoglobina por sí misma no es tóxica al riñón, pero la hematina sí lo es. Oliver[10] cree que la simple obstrucción de los conductos tubulares por cilindros conlleva la supresión urinaria; Homer Smith[6] (pág. #805) y otros no aceptan esta explicación. Smith cree que la anuria se debe a tres factores relacionados entre sí:

1. La disminución del flujo renal, debido a vasoconstricción, disminuye la filtración glomerular; 2. Como el túbulo proximal no se afecta mayormente, sigue reconcentrando normalmente, pero como ahora el filtrado glomerular está disminuído, la absorción es mayor de lo normal; 3. Apesar de disminuir la filtración glomerular y de aumentar la absorción en el túbulo proximal, llega algún líquido urinario al túbulo distal, pero éste está parcialmente obstruído por cilindros y con su epitelio afectado por la anoxia y las nefrotoxinas. Esto significa que el epitelio de la nefrona distal ha perdido sus propiedades selectivas de membrana semipermeable, etc., por lo que el filtrado que a él llegará se absorbería y pasaría a la sangre. A esto es a lo que los norteamericanos llaman "retrodifusión".

Como los estados patológicos causantes de la insuficiencia tubular aguda, o a ella asociados, son tan numerosos y disímiles, vale la pena señalar que todos ellos pueden agruparse en tres categorías fáciles de recordar, a saber:

1—Los estados de choque grave, pronunciados.

2—Los estados en que se eliminan pigmentos extraños por vía renal.

3—Las intoxicaciones tubulares específicas (nefrotoxinas).

Sólo deberá pensarse seriamente en el diagnóstico de insuficiencia tubular aguda cuando exista, como antecedente, un factor de una de esas tres índoles: de choque, de descarga pigmentaria o de nefrotoxicosis. Generalmente este tipo de claudicación renal sobreviene en circunstancias espectaculares, pero no siempre. Van Slyke[11] ha señalado recientemente un tipo de insuficiencia tubu-

lar insidiosa y también ha señalado casos de nefritis aguda o crónica con fallo tubular inesperado.

Algunos estudios anatómicos han comprobado que a los 6 días, más o menos, del choque inicial, los túbulos muestran un comienzo de regeneración epitelial, y que entre los 10 y los 14 días el enfermo hace una diuresis, y comienza a mejorar. De ocurrir la muerte, acaece casi siempre antes de los 14 días, generalmente por descompensación cardíaca y edema pulmonar, o por hipercalemia.

Sobre estos datos, precisamente, se basa el tratamiento. De los 14 días en adelante el paciente está ya en franca mejoría, pero durante unos 3 a 6 meses eliminará orinas diluídas y no retendrá bien ciertos electrólitos. Si muere durante ese período será por deshidratación, o por desequilibrio acuoso o de electrólitos. De modo que pueden distinguirse tres fases:

1—La del choque inicial, regida por sus causas y por el tratamiento. Esta fase determina la cuantía de la lesión renal. Aunque el choque no se manifieste, existirán en algunos casos sus equivalentes clínicos: la hemoconcentración y la disminución del volumen sanguíneo.

2—La de anuria total o parcial, con una progresiva insuficiencia renal, con síntomas iniciales de fiebre, postración, malestar y dolor costo-vertebral; con orinas escasas o ausentes, generalmente entre 20 y 100 cc diarios (nunca más de 400); con orina de baja densidad (gr. espec. de 1.012), ácida, con albúmina, hematíes y cilindros, de color obscuro o rojizo especialmente durante los dos primeros días. A veces, en los primeros dos días como una rareza, y especialmente en casos con ictericia o un síndrome hepatorrenal, la orina será de mayor densidad, lo que se ha creído[18] que obedece a la eliminación de tejidos necróticos. La retención de agua propende a la hipertonia, facilita los edemas subcutáneos y pulmonar, y puede provocar una crisis aguda de edema pulmonar. Esta tendencia se agrava hacia el 6to día. La uremia es progresiva y se traduce en tasas altas de la urea, el nitrógeno residual y la creatinina de la sangre. El potasio sanguíneo aumenta mucho, lo que puede causar la muerte.

Sobrevienen síntomas cerebrales diversos, y trastornos gástricos muy variables, a menudo con vómitos lo cual agrava el desequilibrio acuoso y electrolítico. El cuadro clínico es muy variable. Muy frecuentemente se complica de icteri-

cia por la hemólisis inicial que instituyó el cuadro, o porque la nefrotoxina es igualmente tóxica al hígado. La muerte generalmente acaece antes de 14 días, siendo éste el día más crítico en cuanto al pronóstico. La muerte se debe a hiperpotasemia, uremia o edema pulmonar. En esta fase se anemizan muchos de los enfermos.

3—Fase de franca mejoría, de 60 a 180 días. Comienza con la diuresis. Como los túbulos no reabsorben normalmente el agua y el sodio, se provoca una diuresis con gran pérdida de sodio. La urea en la sangre puede aumentar duramente unos días, ya que al principio se pierde más agua que urea. La muerte es rara en esta fase; si ocurre es por deshidratación debida a una excesiva diuresis, o por acidosis. Rara vez sobreviene una infección intercurrente. Después de los 6 meses[14] quedará algún daño renal permanente, tan limitado que sólo algunas delicadas pruebas de eliminación podrán confirmarlo, y esta afección residual no es progresiva.

A modo de conclusión a esta breve introducción a la insuficiencia tubular aguda, expondré unas pocas observaciones sobre problemas de diagnóstico diferencial.

En primer lugar, se hace necesario poner en encasillado aparte a los enfermos de insuficiencia tubular aguda del tipo descrito y a los de insuficiencia por obstrucción. En estos últimos se producen las anurias de tipo mecánico, que constituyen problemas urológicos y quirúrgicos. Un cálculo uretérico con espasmo contralateral, la obstrución de los orificios ureterales o de la uretra por un tumor o una piedra, y la obstrucción de cualquiera de estos conductos por compresión externa (tumor pélvico o retroperitoneal, fibroma uterino), pueden ser causas de anurias. Es un problema urológico que queda a cargo del doctor Pablo G. Curbelo, en turno subsiguiente.

Durante la 2da fase de nuestra clasificación el problema diagnóstico comprende una eliminación de menos de 400 cc diarios y una gravedad de 1.012. Unas alteraciones similares aparecen en sólo un 10% de los casos de glomerulonefritis aguda, en algunos casos de necrosis cortical, en la fase terminal del riñón poliquístico, y muy rara vez en la fase terminal de las pielonefritis y glomerulonefritis crónicas. Bastará pensar en estas posibilidades diagnósticas para no errar. La insuficiencia tubular aguda casi siempre se desarrolla súbitamente, sin antecedentes de trastorno renal, y en casos de choque, de eliminación renal de pigmentos extraños o de intoxicación aguda con alguna nefrotoxina.

Más difícil resultará el diagnóstico diferencial si el caso se presenta en la tercera fase de su evolución. Entonces el volumen urinario estará muy aumentado, será de baja densidad, y contendrá albúmina, cilindros y algunas células en el sedimento. Si el historial no es claro, y no se tiene la noción fundamental clínica de las tres fases descritas, el diagnóstico diferencial necesariamente incluirá las otras causas de poliurias, como las nefropatías crónicas y el aldoesteronismo primario. Esos son los casos de que Van Slyke[5] ha hablado como "fracaso tubular insidioso". La agudeza diagnóstica facilitará el análisis clínico. El peligro estriba en pensar en primer término en las nefropatías crónicas, olvidando que una claudicación tubular insidiosa puede, en la fase tercera, hacer un cuadro que se confunda con el de una pielonefritis crónica o con cualquier otro tipo de nefritis crónica.

En algunos casos en que la muerte acaeció en menos de 14 días los estudios patológicos comprobaron que hacia el 7mo día tiene lugar una infiltración leucocitaria que se presta a confusión con una pielonefritis.

El problema diferencial más difícil será el de distinguir un caso en fase 2da (con poca o ninguna orina, o con orina muy diluída), de un caso de oliguria extrarrenal en un paciente con antecedentes de nefropatía crónica. Tomemos por ejemplo el caso hipotético de una glomerulonefritis crónica o subaguda, con gran pérdida del poder de concentración y un aumento compensatorio del volumen urinario. Tal caso, si por motivo de choque, hemorragia, fallo cardíaco, o deshidratación, desarrolla oliguria, no mostrará la orina escasa y muy concentrada que ordinariamente sirve para distinguir entre la oliguria extrarrenal y el fracaso tubular. La orina será escasa y diluída, y contendrá cilindros y hematíes, parecida a la orina que se describe como típica de la insuficiencia tubular aguda. El diagnóstico diferencial se basará en los antecedentes clínicos para decidir si existió una primera fase de tal magnitud como para provocar la insuficiencia tubular aguda.

BIBLIOGRAFIA

1. Bywaters, E.G.L., and Beall, D.: Crush injuries with Impairment of Renal function. Brit. M.J. **1**:427, 1941.

2. Bywaters, E. G. L.: Ischemic Muscle Necrosis. Crushing injury, traumatic edema, the crush syndrome, traumatic anuria, compression syndrome: A type of injury seen in air-raid casualties following burial beneath debris. J.A.M.A. **124**:1103, 1944.

3. Lucke, B.: Lower Nephron Nephrosis. Mil. Surgeons. **99**:371, 1946.

4. Oliver, J., MacDowell, M., and Tracy, A.: The Pathogenesis of acute Renal failure associated with traumatic toxic injury, renal ischemia, nephrotoxic damage, and the ischemuric episode. J. Clin. Invest. **30**:1305, 1951.

5. Van Slyke, Donald D. The effects of shock on the Kidney. Ann. Int. Med. **28**:701, 1948.

6. Smith. Homer W., The Kidneys Structure and Function in Health and Disease. Oxford Univ. Press, New York, 1951.

7. Bell, E. T., Renal Disease. Lea & Febiger, Philadelphia, 1950.

8. Swann, R. C. and Merrill, J. P., The Clinical Course of Acute Renal Failure. Medicine. 32:215, 1953.

9. Newburgh, L. H., Significance of the Body Fluids in Clinical Medicine. Charles C. Thomas, Springfield, 1950.

10. Oliver, J. New Directions in Renal Morphology: a method, its results and future. Harvey Lecture, 40:102, 1944-45.

11. Van Slyke, Donald D., Renal Tubular Failure of Shock and Nephritis. Ann. Int. Med. 41:709, 1954.

12. Mallory: Am. J. Clin. Path. 17:427, 1947.

13. Fishberg, Arthur M.: Hypertension and Nephritis. 5th Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1954, Page 437.

14. Finkenstaedt, John T., and Merrill, John P.: Recovery from Acute Renal Failure. New Eng. J. of Med. 254:1023, 1956.



2. CONSIDERACIONES ETIOLOGICAS Y ANATOMOPATOLOGICAS

*ENRIQUE KOPPISCH, M.D.**

Al limitarse el tema a las insuficiencias renales de origen tubular quedan eliminadas de consideración las glomerulonefritis y la hipertensión, en las cuales se afecta tanto el glomérulo como el túbulo. Además, como uno de los participantes en esta discusión se encargará de las insuficiencias de origen obstructivo extrarenal, yo hablaré únicamente de las insuficiencias tubulares **sensu stricto.**

Conviene recordar que toda afección glomerular repercute en daño a los túbulos correspondientes. En primer lugar, porque al afectarse el glomérulo se altera el filtrado glomerular. En segundo lugar, porque las lesiones glomerulares producen obstrucciones de la circulación, por alteración de los capilares glomerulares, y como el vaso eferente del glomérulo hace un plexo capilar que suple de sangre a los túbulos, estos últimos se resienten y alteran en su funcionamiento. Si la lesión renal afecta a más de un mínimo de glomérulos y túbulos, y si su acción es grave o continuada, el daño se traducirá en una insuficiencia renal o uremia.

Los glomérulos no pueden regenerarse una vez destruídos, pero los epitelios tubulares se regeneran con facilidad, si bien lo hacen a veces en forma atípica, con células relativamente bajas o planas, que aunque suelen ser más resistentes que las originales, no son enteramente normales desde el punto de vista fisiológico.

---

* Catedrático de Anatomía Patológica y Director del Departamento, Escuela de Medicina - Escuela de Medicina Tropical, Universidad de Puerto Rico. San Juan, P. R.

Durante algún tiempo, en las glomérulonefritis, los túbulos de los glomérulos que sólo se han afectado parcial o levemente, y los túbulos de los glomérulos indemnes, se hipertrofian. Así se compensa en parte la función de los túbulos que se atrofiaron al atrofiarse o destruirse los glomérulos correspondientes.

Las afecciones principales que se caracterizan por lesiones tubulares primarias son las nefrosis y las nefritis intersticiales.

La nefrosis o nefritis tubular:

Este término abarca un grupo importante de enfermedades renales en las que la lesión principal es una degeneración tubular. Las formas principales son (a) las nefrosis químicas, (b) las nefrosis tóxicas, o metabólicas, (c) la nefrosis colémica, (d) las nefrosis pigmentarias y las secundarias a un estado de choque, y (e) la nefrosis lipoidea.

(a) **Las nefrosis químicas:** Los venenos más frecuentes, con efecto específico en los túbulos, son el bicloruro de mercurio, el tetracloruro de carbono, el bicromato de potasio y el nitrato de uranio. Hasta hace unos 15 ó 20 años el bicloruro era causa frecuente de la muerte en Puerto Rico, sobre todo en casos de suicidio, pero ha sido reemplazado por el fósforo en pasta eléctrica y los barbitúricos.

Estos tóxicos producen lesiones degenerativas o necrosis del epitelio tubular. En el caso del bicloruro, los individuos que no mueren en estado de choque en las primeras 24 horas, fallecen entre el 5to y el 10mo días, con un cuadro de oliguria, anuria y uremia. El epitelio tubular se degenera primero, y se necrosa luego, descamándose en forma irregular. El estroma se congestiona e infiltra de leucocitos. Con frecuencia se deposita calcio en el epitelio tubular. Puede haber regeneración tubular si la dosis no fué muy grande. La parte de la nefrona mayormente afectada es la porción proximal.

(b) **Las nefrosis tóxicas:** Son frecuentísimas en el curso de infecciones agudas y de procesos tóxicos. La afección renal se manifiesta generalmente como una degeneración turbia del epitelio tubular, y clínicamente se traduce en la presencia en la orina de albúmina y algunos cilindros hialinos. No es necesario decir más de este grupo de nefrosis porque, a menos que se compliquen con una verdadera nefritis, nunca se acompañan de insuficiencia renal.

(c) **La nefrosis colémica:** Aparece en algunos casos de enfermedades graves hepáticas o de vías biliares, con gran ictericia En los túbulos colectores se forman numerosos cilindros teñidos de bilis, y los tubuli contorti muestran degeneración epitelial.

También en algunos casos de operaciones quirúrgicas sobre el

hígado o vías biliares pueden aparecer signos de insuficiencia renal aguda. Esta es la llamada "muerte hepática" de los autores norteamericanos, que se manifiesta en los primeros tres días después de la intervención quirúrgica con estupor, pasa luego al estado de coma, y se acompaña de fiebre muy alta. En otros casos, entre los 4 y 5 días después de la operación, surge el colapso circulatorio o choque, con aliguria, anuria y otras manifestaciones de insuficiencia renal aguda. Este es el "síndrome hepatorrenal". Los hallazgos postmórtem son bastante poco manifiestos, con sólo alteraciones degenerativas en el parénquima hepático y túbulos renales, en contraste con la gravedad del cuadro clínico, que es de tipo inesperado y casi fulminante. Se ha pensado en que lo fundamental sea la falla funcional hepática, sobre todo de la capacidad que normalmente posee esa víscera para desdoblar e inactivar los diversos productos tóxicos del metabolismo.

(d) Las nefrosis pigmentarias y las secundarias al choque: En este grupo se incluyen los siguientes procesos mórbidos en los cuales puede afectarse el epitelio tubular en una forma degenerativa y con signos de disfunción o insuficiencia renal:

1. Las quemaduras graves por su extensión o profundidad.
2. Las transfusiones de sangre incompatible.
3. Los grandes traumatismos.
4. Los estados de choque.
5. Los aplastamientos ("crush syndrome").
6. Las hemoglobinemias, tales como la fiebre hemoglobinúrica debida a malaria y a las transfusiones de sangre.

Las alteraciones renales postmórtem en los casos de este grupo son similares a las que describimos más adelante en la enfermedad de Weil.

(e) **La nefrosis lipoidea**, mencionada dentro del esquema general de las nefrosis, queda omitida, porque dentro de su cuadro general de albuminuria, disminución de las proteínas del plasma sanguíneo, alteración de la proporción entre albúmina y globulina del plasma, e hipercolesterinemia, nunca existe una genuina insuficiencia renal.

Finalmente, de las **nefritis intersticiales**, la única que aquí merece consideración es la enfermedad de Weil o leptospirosis icterohemorrágica. Esta es una infección frecuente en Puerto Rico, en la que coinciden lesiones hepatocelulares con ictericia, y una grave afección renal. Los riñones aumentan notablemente de tamaño, sobre todo por el edema, congestión e infiltración intersticiales. La superficie, después de decapsulada, está moteada de hemorragias petequiales. El riñón es ictérico. Al corte la corteza es ancha y edematosa, de color amarillento o verdoso. Los detalles son borrosos en la corteza, y las pirámides aparecen muy con-

gestionadas. Microscópicamente los túbulos muestran degeneración turbia y alguna necrosis y descamación epitelial. Se encuentran cilindros de diversos tipos, incluyendo los de origen por eliminación de hemoglobina descompuesta. El tejido intersticial es edematoso y se infiltra de linfocitos, células plasmáticas y algunos eosinófilos, tanto en la corteza como en la médula. La membrana basal de los túbulos se altera y difumina, y en algunas partes se quiebra. Las leptospiras, que llegan por vía hemática hacia los 5 ó 7 días, van pasando de los capilares a los túbulos, donde puede vérselas en impregnaciones argénticas. Los glomérulos permanecen indemnes, de modo que la afección es primordialmente intersticial y tubular.

Durante los primeros 5 a 8 días de la enfermedad las leptospiras se multiplican en la circulación, localizándose entonces en los riñones, desde donde salen al exterior por la orina.

El curso clínico es conocido de todos, y no es necesario entrar en detalles. Los casos graves evolucionan con ictericia, oliguria, anuria y uremia, que son las manifestaciones clínicas de las lesiones hepáticas y renales. Existen también lesiones en los músculos esqueléticos, pero no se sabe si eso influye en las alteraciones renales.

◆ ◆ ◆ ◆

3. ASPECTO UROLOGICO

*PABLO G. CURBELO, M.D.**

Para el urólogo la insuficiencia tubular aguda es de mayor interés, ya que él es llamado con frecuencia en cualquier caso de anuria, y tiene por lo tanto que hacer el diagnóstico diferencial entre la insuficiencia tubular aguda y las otras causas de anuria total o parcial.

Las anurias producidas por condiciones puramente urológicas son en su mayoría de origen obstructivo. En orden cronológico tenemos en primer lugar la anuria de los recién nacidos, la cual se debe más frecuentemente a estrechez del meato urinario y otras veces a la presencia de una tenue membrana que cubre el meato urinario. Un poco más tarde aparecen las obstrucciones congénitas del cuello vesical, ya sea por fibrosis, por hipertrofia del veru montano, o por válvulas de la mucosa uretral.

En los niños y adultos jóvenes hace su aparición la obstrucción del ureter como factor responsable de la anuria. Así pues tenemos las obstrucciones de la junta uretero-pélvica en el extremo superior del ureter, y los ureteroceles en el extremo inferior como

* Urólogo, Clínica Pereira Leal.

factores obstructivos de origen congénito que pueden causar anuria. Siguen a estos en frecuencia los traumatismos del ureter, tales como la ligadura del ureter en las operaciones ginecológicas, la inflamación del ureter debido al cateterismo ureteral, y el espasmo reflejo en ureter contrario al que ha sido cateterizado.

Las obstrucciones del ureter pueden ser producidas por procesos inflamatorios corrientes, como la tuberculosis. Y por último, puede sobrevenir la obstrucción ureteral por los cálculos ureterales.

La uretra con sus estrecheces mal atendidas es otro campo fértil para la producción de la anuria, y en mi experiencia estos son casos de un pronóstico sombrío.

En las edades más avanzadas aparecen otros factores obstructivos tales como la hipertrofia y el cáncer de la próstata, las fibrosis de origen inflamatorio del cuello vesical tanto en el hombre como en la mujer, tumores vesicales o de la junta uretero-pélvica, que pueden causar la anuria. El cáncer del cuello uterino, ya sea por invasión directa de los ureteres o como resultado de su tratamiento puede causar la anuria. Y por último, en el tratamiento de las obstrucciones prostáticas por resección endoscópica, puede aparecer anuria por hemólisis intravascular.

Todas estas posibilidades de orden urológico deberán tenerse en mente al hacer el diagnóstico diferencial de un caso de anuria.

Si comparamos la incidencia de anuria por insuficiencia tubular aguda con la incidencia de las demás formas de anuria, veremos que solo una pequeña minoría de los casos en anuria son debido a fracaso tubular; los más son por obstrucciones mecánicas de índole urológico.

Ahora una palabra sobre las anurias no urológicas. En todas las edades los trastornos electrolíticos, y el bloqueo de los tubulillos renales, pueden causarla. Desde el punto de vista urológico, se deben observar los siguientes principios en su tratamiento:

1ro. Obtener el historial clínico más completo posible, y aquí el dicho famoso del gran Osler: "Listen to the patient: he is telling you the diagnosis."

2do. Nunca usar la pielografía endovenosa, pues da poca información e irrita el riñón.

3ro. Por el contrario, la pielografía ascendente durante la cistoscopía se puede usar impunemente si es necesario.

4to. Una vez establecido el diagnóstico exacto, proceder a eliminar la obstrucción en la forma más rápida, y menos traumatizante posible.

4. EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA TUBULAR AGUDA

*GUMERSINDO BLANCO, M.D.**

El cuadro de la insuficiencia renal aguda se caracteriza clínicamente por oliguria extrema, o anuria, y anatómicamente por la degeneración o necrosis de distintos segmentos del túbulo renal. Generalmente el proceso obedece a una de tres grandes causas:

1—Los procesos hemolíticos (transfusión de sangre incompatible, quemaduras extensas, o hemoglobinuria malárica). La liberación endovascular de otros pigmentos (como la mioglobina en el síndrome de aplastamiento).

2—Un estado de choque con hipotensión (hemorragias graves, fracturas craneanas, etc.).

3—Los envenenamientos nefrotóxicos (bicloruro de mercurio, sales de uranio, etc.).

Para facilitar la discusión puede dividirse este síndrome en tres fases, v.g.:

1—La inicial,
2—La oligúrica o anúrica y
3—La diurética.

Tratamiento de la fase inicial: Estriba mayormente en el factor causal, ya que deberá evitarse una lesión renal permanente. Generalmente el paciente habrá recibido, o estará recibiendo una transfusión de sangre incompatible, o habrá llegado al hospital recientemente, o estará en el quirófano en estado de choque, o quizá habrá tomado algún veneno, como bicloruro de mercurio.

A—Los procesos hemolíticos (p. ej., una transfusión de sangre incompatible):

1—Se suspenderá inmediatamente la transfusión.

2—Se obtendrá una muestra de sangre para determinar el grado de hemólisis, y para preparar al paciente para la transfusión de sangre compatible, si fuera necesario.

3—Infusión de uno a uno y medio (1-1½) litros de glucosa en agua al 5%, y 500 cc de bicarbonato de sodio al 5%, con miras a alcalinizar la orina y diluir la hemoglobina o mioglobina, de tal suerte que pueda eliminarlas el riñón evitando las precipitaciones en túbulos, y los cilindros.

* Profesor Asociado de Cirugía, Escuela de Medicina U.P.R.

4—Algunos autores favorecen el dar de 50 a 100 cc de manitol en solución al 25%, en la esperanza de aumentar el flujo de orina mediante una diuresis osmótica.

5—La absorción de la mioglobina formada en extremidades aplastadas será menor si se aplican vendajes elásticos y se sumergen las extremidades en hielo.

6—En Francia se ha preconizado el uso de exanguinotransfusiones, con las que se piensa en disminuir la tasa de pigmentos libres en el suero, por si así se evitara su eliminación por vía tubular. Esta medida tiene su mejor justificación, quizá la única en las primeras horas después de una transfusión de sangre incompatible.

B—En estados de choque:

1—Se mantendrá el volumen de la sangre y el equilibrio acuoso mediante tranfusiones de sangre compatible e infusiones electrolíticas. Como medida de urgencia, si no se dispone de sangre, se puede usar dextrán al 6% en glucosa al 5% (evítese el uso de dextrán en salina). Con estas medidas se trata de restaurar y mantener la tensión arterial. Las sustancias vasopresoras serán de utilidad durante espacios cortos, pero no pueden sustituir permanentemente a la sangre, al plasma y a subtancias similares, o a los electrólitos cuando estos son necesarios.

C—La intoxicación mercurial:

1—A la mayor brevedad, después de ingerido el veneno, el paciente tomará varios huevos crudos en leche, para precipitar el mercurio del contenido gástrico, y se lavará el estómago (de no haber leche se dará medio vaso de agua antes de los huevos). Después del lavado gástrico, dése un laxante.

2—El tratamiento de las nefrosis mercuriales se ha revolucionado mediante el uso del BAL (British Anti-Lewisite, 2-3-dimercaptopropanol), cuya acción como antídoto se basa en la formación de un compuesto estable de mercurio, relativamente innocuo, y de rápida eliminación por vía renal. El BAL se utilizará tan pronto como sea posible, para evitar la afección renal.

Se usa intramuscularmente como bencibenzoato al 20%. La dosis inicial es de 3 mgms por kilo, pero en casos graves se darán 5 mgms por kilo. Después se continúan 2 mgms por kilo cada 4 horas por algunas dosis, y luego una sola vez al día.

Tratamiento de la fase anúrica u oligúrica: Excepto en las primeras horas después de una intervención quirúrgica, o en casos traumáticos graves, un volumen urinario de menos de 20 cc por hora es indicio de insuficiencia renal. En esos casos se deja puesta una sonda de retención, y se lleva una gráfica del volumen de orina hora por hora. La anuria total no es frecuente y debe llevar a sospechar obstrucción en la sonda o más arriba en los ureteres, etc. Para evitar la primera posibilidad, la sonda se irrigará dos veces al día con una cantidad media de líquido.

El tratamiento durante esta fase tiene cinco objetivos:

1ro. Conservar los líquidos del cuerpo, al mismo tiempo, sin aumentarlos;
2do. Equilibrar la concentración de electrólitos en el plasma;
3ro. Evitar el catabolismo excesivo de las proteinas,
4to. La profiláxis y el tratamiento de infecciones intercurrentes, y
5to. Eliminar la retención de productos metabólicos y del edema, si existiere; a estos fines se utilizarán los métodos de filtración y diálisis.

1—La retención de líquidos: Lo más importante es evitar la hidratación excesiva complicación terapéutica que puede ser la causa de la muerte ab initio. El ingreso acuoso diario se calculará a base de 600 a 700 cc, añadiéndose lo necesario según lo indiquen la eliminación urinaria, los vómitos, el curso de la enfermedad y la succión gástrica. Este régimen conllevará una pérdida de peso, diariamente, de hasta 2.5 kilos (una libra). Si el peso se sostiene o aumenta, es indicio seguro de retención acuosa, lo que signicará hidratación excesiva, con el peligro de complicaciones cerebrales y de edema pulmonar. Es preferible dar los líquidos por la boca, o por tubo gástrico; en el caso de vómitos repetidos se recurrirá a las infusiones intravenosas lentas.

2—El equilibrio de los electrólitos: El sodio no se elimina por la vía renal en las anurias. Para reponer las pérdidas de sodio con los vómitos y otras secreciones, se le dosificará

con exactitud, ya que cualquier exceso podría precipitar el edema. Las tasas altas de potasio en el plasma pueden provocar la muerte por parálisis respiratoria, asistolia, la segunda causa de muerte en la fase anúrica de la insuficiencia renal. Cuando la tasa del potasio en sangre se acerca a los límites más altos de su concentración normal en el plasma, (entre 5 y 5.5 miliequivalentes por litro), se tomarán las medidas necesarias para evitar los efectos nocivos de ese elemento. La hiperpotasemia se combate en la siguiente forma:

A—Asorbiendo el potasio en el tracto gastrointestinal: se utiliza por boca, una resina caboxílica en ciclo amónico, en dosis de 20 a 60 gmos. diarios. Al llegar las partículas de resina al intestino intercambian su amonio por sodio y potasio, los cuales se eliminan con la resina en las heces. Estos medicamentos son de uso muy restringido porque pocos enfermos los toleran.

B—Fomentando la retención del potasio en las células, combinado con glucógeno, mediante la administración de hidrocarbonados, con insulina o sin ella. Al inyectar los hidrocarbonados intravenosamente se evitará la hidratación excesiva.

C—El gluconato de calcio al 10%, por vía endovenosa, contrarresta, hasta cierto punto, el efecto nocivo del potasio sobre el miocardio, pero no altera su concentración en el plasma, por lo cual su beneficio es puramente transitorio, y sólo se recurrirá a esta medida en las grandes crisis.

D—El régimen dietético alto en calorías, escaso en proteínas y alto en hidrocarbonados reduce el catabolismo protéico en el cuerpo, y si se le mantiene con firmeza desde un principio, quedará el potasio en sus límites normales.

E—La diálisis, mediante riñón artificial, o por lavado intestinal o peritoneal, es quizá la manera más práctica de reducir la hiperpotasemia en pocas horas.

3—El evitar el catabolismo de las proteínas: Es incontable el excesivo desdoblamiento y pérdida de proteínas en las intoxicaciones agudas y en los aplastamientos, lo cual aumenta el nitrógeno uréico y el potasio en el torrente sanguíneo. En estos casos es muy importante disminuir los procesos catabólicos, que sacrificar las células y los tejidos para sa-

tisfacer las necesidades calóricas al organismo. A este efecto la dieta será alta en calorías, pero muy escasa en proteínas, para evitar otra fuente exógena de compuestos nitrogenados. Borst[3] de Amsterdam, fué el primero en darle énfasis a las dietas altas en calorías. Los pacientes que puedan alimentarse podrán tomar la mantequilla helada en píldoras de 5 gmos., las emulsiones de grasa (Lipomul, Upjohn), con 4 calorías por cc, o el Ediol (Schanlez) con 5 calorías por cc, comenzando con 10cc cuatro veces al día, para determinar sus efectos gástricos. En los pacientes sujetos a líquidos por vía endovenosa, las soluciones hipertónicas de glucosa y de azúcar invertida se utilizarán con gran atención a fin de evitar las tromboflebitis. A este efecto se recomiendan las sondas plásticas introducidas hasta la vena cava inferior o superior, o el atrio cardíaco derecho. La glucosa al 40% ha sido administrada por esta vía por períodos de hasta un mes, añadiendo 50 a 100 mgmos. de heparina, diariamente, para evitar las trombosis alrededor de la sonda.

4—La profilaxis y tratamiento de las infecciones: La presencia de alguna infección aumenta el metabolismo proteico, además de ofrecer otros peligros. Los antibióticos pueden evitar las pulmonías. Se recomienda la eritromicina, 2 gmos. el primer día, y luego 1 gmo. diario. La estreptomicina es sumamente peligrosa en la insuficiencia renal, por su eliminación lenta y su efecto sobre el nervio vestibular.

5—La eliminación de productos de retención, metabolitos ácidos, y la reducción del edema por diálisis y filtración: Se puede usar el llamado riñón artificial, y el lavado peritoneal, o el lavado intestinal, descritos minuciosamente en diversas comunicaciones. Aunque estos recursos no mejoran la lesión renal en sí, prolongan la vida durante la fase anúrica y oligúrica, y suelen ser salvadores cuando llega a un nivel crítico la tasa de los electrólitos peligrosos, como el potasio, o de las varias substancias nitrogenadas que se retienen en la sangre, o cuando por un mal régimen se llega a una hidratación excesiva. Se refiere al lector a las excelentes publicaciones de Kolff,[5 6 7] Skeggs, Leonards and Heisler,[8] Grollman,[9] y Hamburger.[10]

Manejo de la fase diurética: Al normalizarse el volumen de la orina (más de un litro al día) se inicia la fase diurética, durante la cual puede haber volúmenes diarios de 2, 3 o más litros. La terapia durante esta fase tendrá por norte el conservar los líquidos y el equilibrio normal de los electrólitos, a pesar de las grandes pérdidas por vía urinaria. Se tomarán las siguientes medidas:

1—Evitar la deshidratación, administrando de 2,000 a 3,000 cc de líquido al día, preferiblemente por boca.

2—Restituir las pérdidas de electrólitos. Con respecto al sodio eliminado en la orina, se mantendrá una ingestión diaria de 2.5 a 3 gmos. por litro de orina, de modo que generalmente bastará un total de 5 a 7 gmos. diarios. Con relación al potasio, de haber disminuído por eliminación en la orina, será suficiente una dosis de 20 a 40 miliequivalentes diarios. El gluconato de potasio (Kaon, Warren-Teed) es una buena preparación oral, de buen sabor, y que contiene 6.4 meq. por cc. El potasio por vía endovenosa deberá darse con gran cautela, por lo peligroso; de 20 a 40 meq. se diluirán en no menos de un litro de solución.

BIBLIOGRAFIA

1—Corcoran, A. C. and Page, I. H.: Crush Syndrome: Post-traumatic anuria. Observations on Genesis and Treatment. J.A.M.A. **134**:436, 1947.

2—Tzanck, A.: Traitement des Nephrites Aigues Anuriques par les Methodes D'epuration Extra-Renale. Paris, France: Masson et Cie. Editeurs 1952, 176 pp.

3—Borst, J.G.G.: Protein Catabolism in Uremia. Effects of Protein-free Diet, Infections and Blood Transfusions. Lancet **1**:824, 1948.

4—De Keyser, R., Van Eeckhoutte, P., Kop, P.S.M., and Kolff, W.J.: Feeding by cardiac catheter with 40% glucose solution in desperately vomiting patients. Nederl. tydochr. v. geneesk. **93**:2386, 1949.

5—Kolff, W. J.: New ways of Treating Uraemia: Artificial Kidney, Peritoneal Lavage, Intestinal Lavage. London: J. & A. Churchill, Ltd. 1947, 112 pp.

6—Kolff, W. J.: Dialysis in the Treatment of Uremia. A.M.A. Arch. Int. Med. 94:142, 1954.

7—Kolff, W. J., and Higgins, C. C.: Dialysis in the Treatment of Uremia: Artificial Kidney and Peritoneal Lavage. Tr. Am. A. Genitourinary Surgeons, May 1953, 110.

8—Skeggs, L. T. Jr., Leonards, J. R., and Heisler, C. R.: Artificial Kidney II. Construction and Operation of Improved Dialyser. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. **32**:215, 1953.

9—Grollman, A., Turner, L. B., and MacLean, J. A.: Intermittent Peritoneal Lavage in Nephrectomized Dogs and its Application in the Human Being. A.M.A. Arch. Int. Med. **87**:379, 1951.

10—Hamburger, J., Mathe, G., and Grosnier, J.: La Perfusión Intestinale dans le traitement de L'insuffisance Renal Aigue. Bull. et. mém. Soc. méd. hop. Paris **66**:1716, 1950.

THE PROBLEM OF PORTAL HYPERTENSION*

F. A. RODRIGUEZ FORTEZA, (M.D., F.A.C.S., F.I.C.S.**)

Tonight we are discussing the problem of Portal Hypertension. I believe it is a good subject to talk about because we all know that there is a large portion of the population in Puerto Rico that likes alcoholic beverages and also because we have Schistosomiasis.

This is not a new topic. As early as 1698 we find Stahl describing a condition that we could very well call Portal Hypertension. In 1887 Talma developed two different operations for its treatment. The first one consisted of roughening the dome of the liver and the undersurface of the diaphragm to stimulate adhesions between the liver and the diaphragm and in this way stimulate anastomoses between the portal and the caval circulations. The second Talma operation consisted in fixing the spleen to the anterior abdominal wall — this was also done with the purpose of stimulating anastomosis between the portal and the caval circulations. In 1905 Maurice Villaret and Justin Besancon were doing experiments and were actually producing a progressive obstruction of the portal vein in order to reproduce experimentally the symptoms of portal hypertension. In 1907 Routte came up with the idea of inserting the proximal end of the great saphenous vein into the peritoneum in order to drain the ascites. He performed this operation by making a longitudinal incision on the upper thigh and a transverse incision on the lower abdomen just above Poupart's Ligament and uniting these two incisions by a tunnel. Thru this tunnel he brought up the saphenous vein into the peritoneum. Unfortunately the vein became occluded and the operation did not accomplish what was intended.

Today we think of portal hypertension as a syndrome characterized by anemia, leukopenia, splenomegaly, with or without cirrhosis of the liver, hypertension of the portal circulation, jaundice, hematemesis with coma and death.

The onset of this condition may be gradual with progressive weakness, fullness of the abdomen and intestinal complaints, melena with gastro-intestinal hemorrhages and hematemesis may terminate life. The onset may be explosive:— a patient who is in apparent good health suddendly has hematemesis that may be so profuse that it may result in coma and death.

* Paper given June 27th at the Medical Association celebrating the 25th anniversary of the Clínica Pereira Leal.

** Attending Surgeon Clínica Pereira Leal.

Males and females are equally affected. There is no geographical, racial or familial distribution except in the cases of Schistosomiasis.

The laboratory work demonstrates normocytic or hypochromic anemia and leukopenia. The bleeding time and the clotting time are normal. The retraction of the clot is normal. The fragility test of the red cells is normal. There are signs of liver damage as demonstrated by the increase in serum bilirubin and the presence of urobilin. The serum albumin is reduced.

The diagnosis is confirmed by the demonstration of esophageal varices by X rays or the esophagoscope in the presence of the above stated symptoms and laboratory work. One must remember that there may be esophageal varices without portal hypertension.

Portal hypertension is produced by an obstruction of the portal circulation. This obstruction may be intrahepatic or extrahepatic. Extrahepatic obstruction may be caused by a thrombus in the portal vein, the splenic vein and less frequently in the subhepatic veins. This block may be produced by inflammation, trauma or congenital anomalies. For example, a thrombus may occur after an abdominal injury or after an attack of pancreatitis.

In extrahepatic block there are little signs if any of liver damage.

There is always splenomegaly — the diagnosis of portal hypertension should be greatly questioned in the absence of a large spleen. The average weight of the spleen in these cases is about 1000 gms. The capsule is smooth and thickened in plaques. Adhesions between the spleen and the diaphragm and the abdominal wall are frequent. The spleen is engorged with blood and is of a grayish red color and firm is consistency. There are hyaline degenerative changes of the malpighian bodies and there is fibrosis thruout. There may be yellowish-brown nodules thruout the spleen that probably represent the results of periarterial hemorrhages.

The intrahepatic obstruction is usually produced by cirrhosis of the liver of the Laennec type and in Puerto Rico from Schistosomiasis. There is fine diffuse scarring throughout the liver.

The reason for the obstruction in the cirrhotic liver is not very clear— that obstruction by fibrosis is not the only thing involved is manifested by Herrick's observation that the communications between the hepatic artery and the portal vein are widened in cirrhosis allowing the higher arterial pressure to be communicated to the vein thereby obstructing the venous flow and producing a stasis of the circulation.

In schistosomiasis the ova of the parasite may cause obstruction by accumulating in the venous channels.

The enlargement of the spleen may be explained by the portal hypertension producing stasis and engorgement of the spleen.

In all of these cases interstitial pancreatitis may be present.

The ascites may be produced by:

1—Portal Hypertension.

2—Increased capillary permeability caused by anoxia.

3—Hypoprotenemia with decreased osmotic pressure.

Portal hypertension produces an enlargement of all the collateral channels— and portal venous stasis does not occur until all the collateral channels have developed.

With all the collateral channels developed the esophageal varices become engorged and dilated and bleeding may take place.

This bleeding may be small or may be exanguinating with liver failure, coma and death.

Medicine:

A patient with cirrhosis of the liver, splenomegaly, ascites, leukopenia and anemia who has no signs of esophageal varices or hematemesis should not be considered a surgical patient and should be treated by the internist. When there are signs of liver damage the patient should be placed on a rigid diet. Eggs, fried foods, pork, alcoholic beverages, chocolate and shell fish should be eliminated. In some cases the ascites will disappear under medical treatment and in many cases by proper medical treatment the liver damage is arrested or its progress is slowed down.

Surgical:

When a patient suffers hematemesis he should be considered a surgical patient.

Now I like to call your atention to one thing— No matter what kind of an operation is performed upon the patient his liver condition will continue to be bad— therefore I believe it will be to the advantage of the patient to have a good internist take care of him at the same time. The patient should be placed on a rigid diet as explained before, multiple vitamins should be given, high protein and high carbohydrate diet. Lipotropin medication and cholagogues should be given.

Surgical Methods:

There are several surgical methods to prevent the dreaded esophageal bleeding. They may be divided into three groups.

Group One:

This group consists of a number of methods used to divert the blood from the esophageal varices without attempting to diminish the portal hypertension.

1—Injection of sclerosing agents into the esophageal varices via the esophagoscope.
This method was never too popular and has been discarded.

2—Temporary compression of the esophageal varices with the Balloon tamponade. The Sengstaken-Blackemore balloon may be used.
This method is used as an emergency procedure in a patient with hemorrhage. The idea is to stop the bleeding so that the patient may be carried over the critical period. It has certain disadvantages — the total occlusion of the esophagus in a critically ill patient that has lost a great deal of blood may bring pulmonary complications. Also when the balloon is removed the patient may start to bleed again.

3—Multiple ligation of the esophageal varices.

This method is especially used by Crile and by Linton. The procedure consists of transthoracic approach to the lower esophagus— where the varices are occluded with a running suture.
This is a major operation performed on a debilitated patient. It may be the only surgical procedure performed or may be a temporary thing until the patient is properly prepared for the shunt operation.

4—Resection of the lower portion of the esophagus and the upper portion of the stomach.
Recurrences may be frequent in this type of procedure.

5—Transverse resection of the stomach.
This also result in recurrences.

Second Group:

The second group of surgical procedures is intended to lower the portal hypertension by decreasing the blood flow to the portal circulation, such as splenectomy and ligature of the splenic artery.

Splenectomy has been used for many years in Egypt for the surgical treatment of the Egyptian Splenomegaly.

In the American Mission Hospital at Tanta, Egypt— 225 Splenectomies have been performed. Dr. Hutchinson of Philadelphia studied a series of 135 cases performed from 1947 to 1953 and came to the conclusion that splenectomy was a great help in many of these cases. I would like to call to your attention the fact that only two of these cases had hematemesis and as you remember I stated at the beginning that the cases without hematemesis should not be considered surgical cases.

Group Three:

The third group of surgical procedures are measures intended to decrease the portal hypertension by facilitating portal outflow.

1—Omentopexy.
In 1889 Talma, Drumond and Morison were already doing this procedure.
Dr. Luis Passalacqua here in Puerto Rico performed an operation consisting of a combination resection of the lower esophagus and upper stomach and fixing the omentum in the mediastinum. We are unable to reach any conclusion as the series is too small.

2—Anastomosis between the splenic and left renal veins and splenectomy.

3—End to side or side to side anastomosis between the Vena Porta and the Vena Cava.

In cases of intra-hepatic block there is marked liver damage, the patients are usually in very poor condition and the mortality is high—between 15 and 20 per cent. In intra-hepatic block the bleeding usually occurs after the age of 23 yrs. while in extra-hepatic obstruction the bleeding occurs at the age of 18 yrs. or less.

A porto-caval shunt should not be performed if:

1—Bromosulfalein retention is 35% or more.
2—Plasma albumin contents is below 3.5 gm. per 100 cc.
3—Serum Bilirubin is 1.5 mgm/100 or higher.
4—Cephalin Flocculation is 4 plus.
5—Prothrombin time is 5 seconds longer than the normal.

It is obvious that if there is a thrombus in the portal vein a porto-caval anastomosis should not be done. If there is a thrombus

in the splenic vein then a spleno-renal anastomosis should not be done.

The porto-caval anastomosis is best done thru a right thoraco-abdominal incision and the spleno-renal anastomosis thru the same incision on the left. It is not possible to shift from one operation to the other once the incision is made, therefore it is very important to know the exact condition of these veins and to determine the exact position of the block in order to be able to select the best operation in each case. To do this a splenogram is necessary.

A splenogram is done in the following way: A needle, like the one used for lumbar puncture is introduced in the mid-axillary line in the 8th. or 9th intercostal space. When the needle enters the spleen, resistance is noticed. After penetrating about 2 centimeters inside the spleen the intra-splenic pressure may be taken. 50 cc. of 50% Diodone or 50 cc. of 70% Urokon is introduced by manual pressure and a few seconds later several X Rays are taken. Pain only occurs when the contrast media is injected into the peritoneal cavity. In adults the procedure is done with local anesthesia, in children with general anesthesia.

In intra-hepatic obstruction the contrast media passes into the collateral channels and by passes the liver. By this methods esophageal varices is demonstrated. Accurate information is obtained as to the location of the block and the proper operation is selected. A block may be in the splenic vein and in this case splenectomy may be the only thing needed.

Let us now take an example. If a patient comes into the hospital with bleeding esophageal varices, conservative treatment is instituted consisting of rest, sedation and the replacement of blood. This may be all the treatment needed, for the bleeding may stop; but if the bleeding does not stop then a balloon tamponade is used for several days, the patient is given sedation and the blood is replaced. In the meantime all the laboratory data are obtained including a splenogram. If there are signs of liver damage, medical treatment should be instituted at once. If there is liver damage the chances are that this patient suffers from intra-hepatic obstruction. But the splenogram will give us accurate information as to this matter. At this time the patient is prepared for the shunt operation. The balloon may be the only thing used to carry the patient thru the critical period until he is well prepared for the shunt operation, or again multiple ligation of the esophageal varices may be performed as Crile and Linton do. After the patient is well prepared then the shunt operation may be performed.

This is the accepted procedure, but now I would like to call your attention to the work of Dr. Ward D. Sullivan of Philadel-

phia and Dr. Mary Ann Payne of New York. They claim that if the balloon is ineffective and its use is prolonged the patient's condition will become more critical and the mortality will be increased. They also claim that the transthoracic operation for multiple ligation is a major procedure performed on a debilitated patient and since recurrence is usual the patient will have to be operated upon again in three or four weeks and that two major operations performed in such a short time in a debilitated patient does increase the mortality. They also state that the esophago-gastric resection is also a major procedure and that the recurrence of bleeding in such cases is also frequent. Because of all these reasons they state that they believe that the porto-caval shunt should be performed as an emergency procedure to stop the bleeding and thus be spared another operation. They claim that the patient is in better condition for the operation than if one waits until they have bled so much that the mortality is thus greatly increased. They report a series of nine cases, in six of which they claim to have obtained good results.

In closing I would like to remind you again that operation in cases of portal hypertension is performed only to stop the bleeding and to prevent recurrences of bleeding from esophageal varices.

The liver condition of these patients continues to be bad and eventually they die of liver failure. Therefore it is advisable to keep the patient under medical supervision after surgery.

REFERENCES

1. New England Journal of Internal Medicine — June 1955.
2. Year Book of General Surgery - Graham - 1955-1956.
3. Lewis' Practice of Surgery - Dean Lewis.
4. Boletín de la Ass. Médica de Puerto Rico - Mayo 1955.
5. Surgery, Gynecology and Obstetrics - May 1956 - June 1956.
6. Surgical Clinics of North America - August 1953.
7. Surgery - Homans - Sixth Edition
8. Surgery - Christopher.
9. Surgical Treatment - Warbasse.
10. Nouveau Traité de Médicine.
11. Surgical Clinics - John B. Murphy.

ENTRENAMIENTO PERSONAL EN LA POSTURA CORRECTA*

*HERMAN J. FLAX, M.D., M.Sc. (Med.)***

Nadie está exento de sufrir de los discos o de cualquiera otra lesión en la espalda, sin embargo, como regla general se le presta mucho menos cuidado a la espalda que a cualquier otra parte del cuerpo.

Todo el mundo debe prestar buen cuidado a su espalda, pero una vez una lesión haya ocurrido, bien sea por un disco o por cualquiera otra causa, cuidado adicional es indispensable. Este cuidado adicional es una fase del entrenamiento personal de la postura correcta, entrenamiento personal porque deberá ser practicado por el individuo concerniente en todo momento.

Lo que es menester recordar dentro del entrenamiento personal en la postura correcta, es que por ser la espalda mucho más fuerte, puede resistir más esfuerzo cuando se mantiene recta. Esto es cierto no sólo en algunas posiciones sino en todas. Debe estarse consciente de la postura correcta y ésta debe mantenerse no importa la tarea, posición o circunstancia envuelta.

Cuando se va a ejecutar una tarea debemos pensar y trazar de antemano la técnica que se ha de aplicar al caso. Este método puede convertirse en un hábito subconsciente, y mientras más rápidamente se convierta en una costumbre, mucho mejor será para la condición de la espalda.

Aquellas tareas que el cuerpo no está acostumbrado a ejecutar frecuentemente son las que nos producen los mayores problemas. Si la tarea se ejecuta con frecuencia, generalmente el individuo encuentra la manera de ejecutar la misma con el menor esfuerzo posible y así desarrollar un hábito.

Apuntes sobre entrenamiento personal en la postura correcta:

Los siguientes son ejemplos de una postura correcta mientras el cuerpo se encuentra en las posiciones más naturales.

De pie: La postura correcta en esta posición puede mantenerse con un mínimo de esfuerzo siempre que no produzca dolor. La tensión extrema o excesiva del cuerpo debe evitarse pues tien-

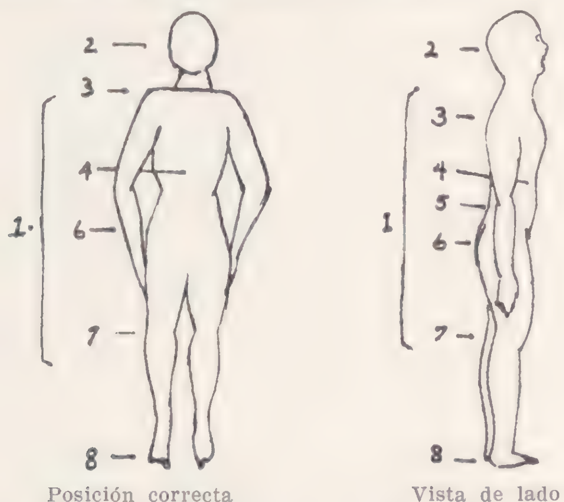
---

* El material es tomado del programa de ejercicios preparado en el Servicio de Medicina física del Sunnybrook Veterans Hospital, Toronto, Ontario, Canada, y del Servicio de Medicina Física y Rehabilitación del San Patricio Veterans Administration Hospital, San Juan, Puerto Rico.

** Jefe, Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Clínica Pereira Leal, Professional Building, Santurce, Puerto Rico.

de a cansar los músculos necesarios para mantener la postura correcta.

1. Cuerpo en posición vertical.
2. Cabeza erguida.
3. Hombros hacia atrás y al mismo nivel.
4. Estómago hacia adentro.
5. Espalda recta.
6. Caderas al mismo nivel sin inclinación hacia el frente.
7. Ambas rodillas derechas.
8. Dedos de lcs pies señalando al frente.

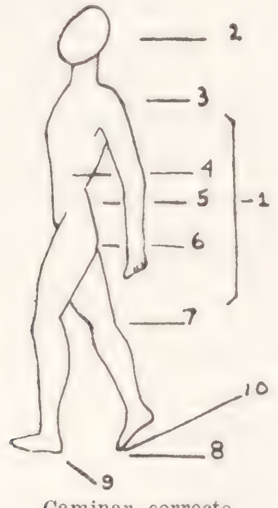


Posición correcta — Vista de lado

Caminando: Aquí el cuerpo debe mantenerse en la misma posición que de pie. Se debe caminar de tal manera que los arcos de los pies reciban el peso del cuerpo correctamente reduciendo así la posibilidad de cualquier sacudida o movimiento violento de la espina dorsal. Esto se consigue manteniendo la punta de los pies siempre hacia el frente. El talón viene en contacto con el piso primero, luego el peso del cuerpo pasa al dedo pequeño, entonces a través del pie al dedo grande, siendo éste el último en venir en contacto con el suelo. Caminar de esta manera debe ser natural, a menos que por razón de cojera se camine distinto. El terreno áspero debe evitarse y una clara visión del terreno al frente debe mantenerse siempre.

1. Cuerpo en posición vertical.
2. Cabeza erguida.
3. Hombros hacia atrás y al mismo nivel.
4. Estómago hacia adentro.
5. Espalda recta.
6. Caderas a nivel.
7. Rodillas derechas al venir el pie en contacto con el suelo.

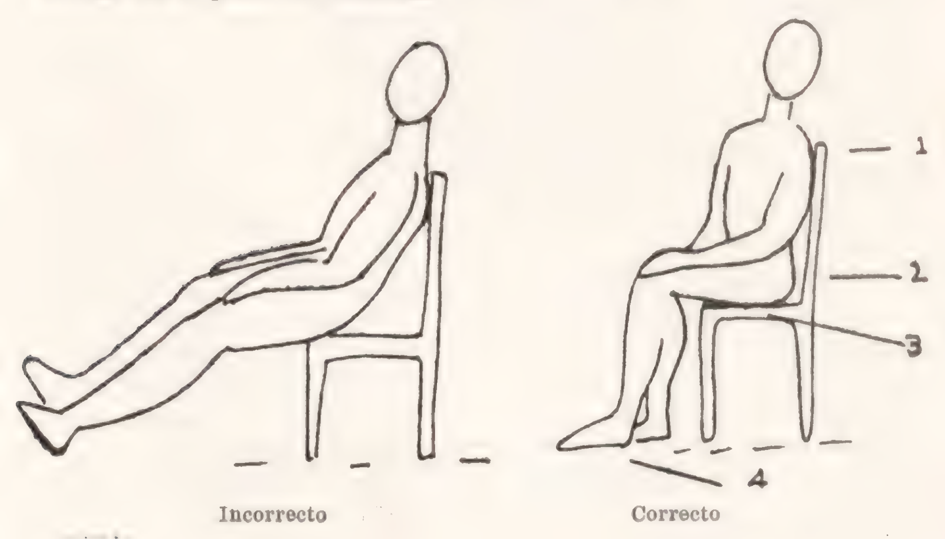
8. Puntas de los pies hacia el frente.
9. Talón 1ro. en venir en contacto con el suelo.
10. Dedo grande último en venir en contacto con el suelo.



Caminar correcto

Sentado: Es mucho más difícil mantener una postura correcta mientras se está sentado. Debe proveerse soporte, tal como el espaldar recto de una silla.

La silla con espaldar recto es mejor ya que ofrece el mejor soporte para la espalda. Para obtener el mayor beneficio de este soporte siéntese al fondo de la silla, toda su espalda en contacto con el espaldar. Al sentarse al escritorio o a la mesa la silla debe llevarse lo más cerca posible de tal manera que la espalda sea mantenida en la posición correcta.



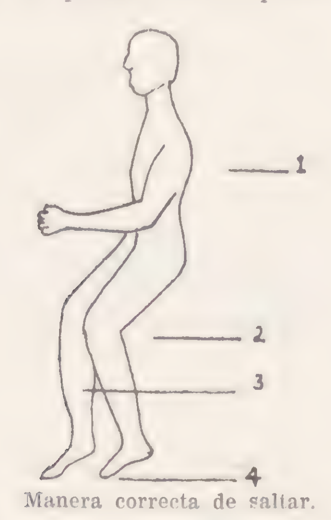
Incorrecto Correcto

Nunca deben usarse banquetas pues carecen de soporte. El uso de sillas bajitas, sillones o canapés no es recomendable ya que no ofrecen el soporte debido. No importa la clase de silla que usted use, la postura correcta debe mantenerse en todo momento.

1. Parte posterior de los hombros en contacto con el soporte.
2. Parte posterior de las caderas en contacto con el soporte.
3. Muslos descansando en el asiento.
4. Planta de los pies descansando en el piso.

Saltando: Es peligroso y debe evitarse, pero si las circunstancias lo requieren, al saltar caiga sobre la planta de los pies, las rodillas ligeramente dobladas, con un pie al frente y la espalda mantenida tan derecha como sea posible. De esta manera la sacudida del cuerpo al caer será mucho más leve, siempre que las rodillas se doblen todo lo más posible.

1. Espalda recta.
2. Rodillas ligeramente dobladas.
3. Una pierna al frente.
4. Caiga sobre las plantas de los pies.



Manera correcta de saltar.

Alzar: Sólo hay dos maneras cómo levantar un objeto del suelo.

1ro. Para levantar un objeto con una sola mano, párese a la izquierda del objeto, el pie derecho ligeramente hacia atrás y a la izquierda, con el pie izquierdo al frente; la mano izquierda colocada sobre la rodilla izquierda (esta posición da balance al cuerpo). Doble ambas rodillas todo lo más posible, la mano derecha agarra el objeto y la alzada se efectúa estirando las piernas.

También en esta posición la espalda se mantiene recta, los hombros hacia atrás y al mismo nivel.

Para alzar con la mano izquierda cambie la posición de las manos, pie y objeto.

1. Hombros hacia atrás y al mismo nivel.
2. Espalda recta.
3. Pierna izquierda al frente.
4. Pierna derecha atrás.
5. Rodillas dobladas todo lo más posible.
6. Agarre con la mano derecha.
7. Mano izquierda sobre rodilla izquierda.



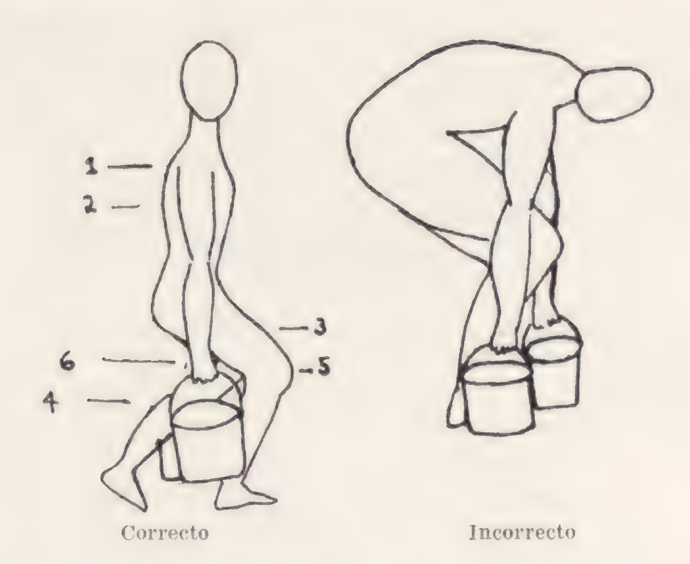
Incorrecto Correcto

2do. Para levantar dos objetos al mismo tiempo, uno con cada mano, colóquelos a ambos lados del cuerpo, un pie al frente y el otro ligeramente hacia atrás de los objetos. La espalda debe mantenerse recta y vertical con los hombros hacia atrás. Doble ambas rodillas todo lo más que pueda.

Teniendo las rodillas completamente dobladas, haga la alzada de tal manera que las piernas reciban todo el peso.

El procedimiento se invierte en ambos casos al colocarse los objetos nuevamente en el piso.

1. Hombros hacia atrás y al mismo nivel.
2. Espalda recta.
3. Una pierna al frente.
4. Una pierna atrás.
5. Rodillas dobladas todo lo más posible.
6. Agarre con ambas manos.



Correcto Incorrecto

Alzada con ambas manos: Debe evitarse alzar con ambas manos un objeto que esté frente a uno y bajo, aunque las rodillas estén dobladas todo lo más posible, ya que esto conlleva doblar también el tronco del cuerpo para poder agarrarlo.

Si el objeto es agarrado desde una posición a la espalda, entonces el movimiento del tronco del cuerpo hacia el frente puede evitarse. Levante el objeto a la vez que estira las piernas.

1. Hombros hacia atrás y al mismo nivel.
2. Espalda recta.
3. Ambas rodillas dobladas todo lo más posible.
4. Agarre con las manos a la espalda.

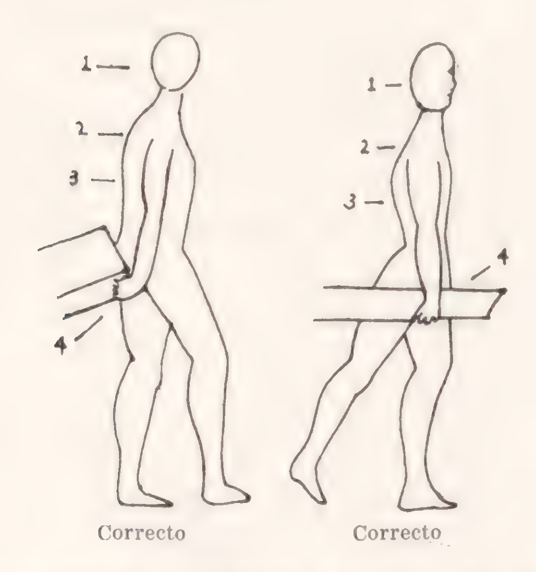


Correcto Incorrecto

Cargar: Al sostener o cargar un extremo de un objeto, agarre siempre el extremo delantero. Cargar el extremo posterior resultaría en una inclinación del tronco del cuerpo hacia el frente, y el objeto podría obstaculizar la visibilidad.

(a) La mejor manera de cargar un objeto es llevándolo al lado, a los lados o a la espalda, manteniendo el tronco erecto· sin desviación lateral o delantera de la espalda.

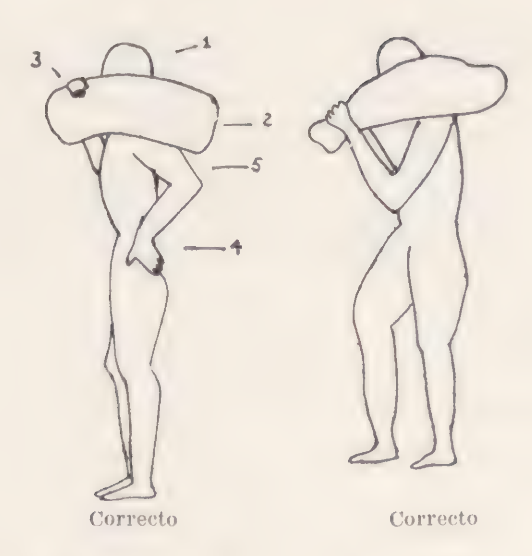
1. Cabeza erguida.
2. Hombros hacia atrás y al mismo nivel.
3. Espalda recta.
4. Extremo delantero del objeto.



Correcto Correcto

(b) Al llevar un objeto sobre el hombro, si se carga sobre el hombro izquierdo, coloque entonces su mano izquierda sobre su cadera izquierda, la mano derecha sujetando el objeto para aguantarlo.

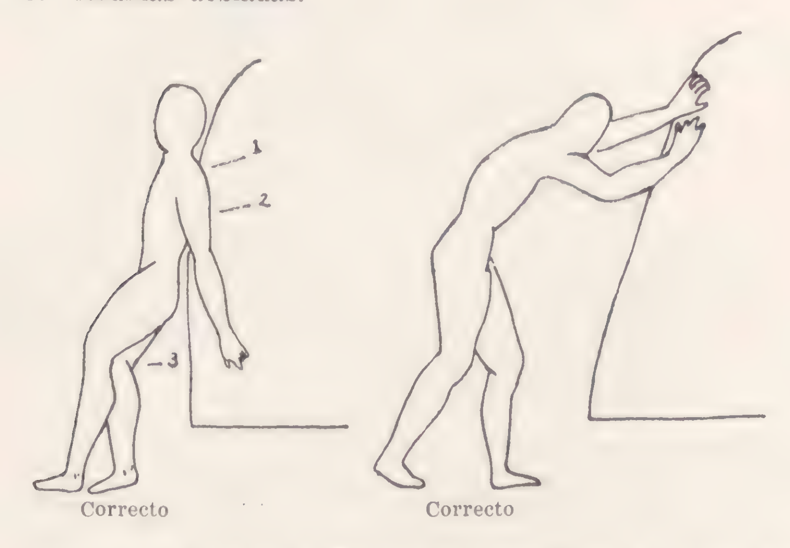
1. Cabeza erguida.
2. Hombros hacia atrás y al mismo nivel.
3. Mano sujeta el objeto.
4. Mano sobre la cadera.
5. Espalda recta.



Correcto Correcto

Empujar: Si la altura del objeto lo permite entonces coloque la parte posterior de los hombros contra el objeto, doble las rodillas y mantenga la espalda recta. Empuje estirando las piernas y caminando hacia atrás.

1. Parte posterior de los hombros contra el objeto.
2. Espalda recta.
3. Rodillas dobladas.



Correcto Correcto

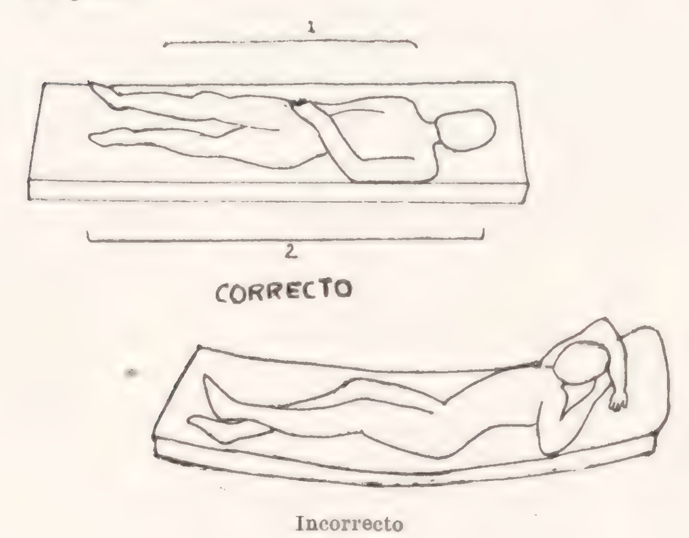
Acostado: Esta es la posición que mayor satisfacción brinda por el período de tiempo más prolongado. Probará ser con toda probabilidad la posición correcta.

La posición que ofrece el mayor relajamiento muscular con la menor incomodidad es acostado sobre la espalda o sobre el estómago.

El cuerpo debe estar completamente horizontal de manera que haya una mejor distribución del mismo entre los pies, el centro y la cabeza.

Hay algunos colchones que ayudan a mantener esta condición, pero la mayoría de los colchones tienden a hundirse en su centro y deben corregirse con madera o metal, colocándose éstos bajo el colchón.

1. Cuerpo horizontal.
2. Igual distribución del cuerpo entre la cabeza, el centro y los pies.



Incorrecto

DEPORTES Y JUEGOS

En todo momento debe tenerse mucho cuidado.

No debe practicarse ningún deporte ni juego que requiera gran esfuerzo hasta tanto se haya comprobado, sin lugar a dudas, que la espalda es capaz de resistir el mismo; aun así debe tenerse mucho cuidado.

Deben evitarse aquellos deportes que requieran estarse doblando hacia el frente, o que conlleven movimientos rápidos y abruptos.

El juego o deporte debe adaptarse a la condición de la espalda, y no la espalda al juego.

Un juego que requiera movimientos moderados como el golfo y los bolos es preferible.

Dos precauciones que se deben tomar en este instante son:

1ro. Si se ha prescrito el uso de una faja, úsela siempre mientras practica deportes.

2do. Mantenga sus músculos de la espalda lo mejor posible llevando a cabo los ejercicios prescritos regularmente. Esta es una precaución que se debe tomar siempre no importa la ocupación de la persona o su interés en los deportes.

El propósito de este programa de entrenamiento personal en la postura correcta es desarrollar en la mente del paciente la importancia de su postura. Una vez se haya conseguido este propósito, los peligros de una recaída serán mucho menores.

Es al paciente a quien toca entrenarse para reaccionar subconscientemente con una postura correcta según surjan las diferentes situaciones.

Siempre habrá una manera correcta y otra incorrecta de hacer las cosas, y la postura no es excepción a la regla.

OBSTETRICAL PRACTICES AND BRAIN DAMAGE OF THE NEWBORN*

*NATHAN RIFKINSON, M.D.***

Those of us who are in the neurological specialties are confronted with a very large group of young patients who are feeble minded, spastic, convulsive, hemiplegic, or are afflicted with a combination of several of these defects. Many of these children are considered to be suffering from congenital cerebral deficiencies and are diagnosed as cerebral dysgenesia, idiopathic epilepsy or feebleminded. However, experience with these children and more careful evaluation make many of these conclusions dubious.

The time during which the greatest damage to the brain may take place is the period of labor, the period of actual delivery and the immediate post-partum period.

It is known that the placental circulation contains a large portion of the blood volume of the fetus, approximately 110 cc at the time of birth, while the blood volume in the newborn averages 310 cc. This indicates that about one-fourth of the fetal blood volume at term is in the placental circulation.

On the whole there does not seem to be any set policy on the part of most obstetricians on just when to clamp and sever the umbilical cord after the fetus is delivered. If the cord is clamped immediately after delivery, as is frequently done, the infant is actually deprived of one-fourth of its total blood volume. If it is cut after pulsations in the cord cease, the infant is deprived of about one-eight of its total blood volume. After pulsation ceases, there is still blood in the placenta and that blood can only reach the newborn infant by active propulsion. This is normally accomplished by the uterine contractions which compress the placenta and by placental vasoconstriction which forces the blood into the infant's circulation. It is only when the umbilical cord is cut after placental separation that the infant receives its normal and full complement of blood.

With the numerous critical situations to which the newborn is subjected during the first weeks of its life, it is not presumptuous to assume that the lack of one-fourth of its normal blood supply may be critically damaging to the infant's brain under certain circumstances, since the brain depends for its full oxygen

---

* Paper given June 27th at the Medical Association celebrating the 25th anniversary of the Clínica Pereira Leal.

** Attending in Neurology and Neurological Surgery Clinica Pereira Leal.
Assistant Professor of Clinical Neurology and Neurological Surgery, University of Puerto Rico, Medical School.

needs on an adequate blood circulation. Oxygen deprivation need not be total to cause neuronal damage. Prolonged subminimal oxygen deprivation may also result in cortical damage altho it may not be immediately detectable. Decreased intelligence of varying degrees, which becomes apparent in later years, might possibly be a result. It would be interesting to be able to trace back accurately the birth histories of people we regard as stupid or high grade morons and correlate these histories with their actual mental capacities. Undoubtedly there is a hereditary factor in intelligence, but there is no doubt that cerebral damage may alter hereditary potentialities. How many infants born with perhaps a predisposition to convulsions, are made convulsive by just such minimal damage?

Last year I questioned a group of our medical students who had already had obstetrics concerning the importance of the placental blood pool. Not one of them was aware of it. The same lack of awareness was shown by several residents in obstetrics who had their medical education in the continental United States. One did state that he waits for the cord to stop pulsating and then strips the cord of blood, but only in premature infants. My impression is that in general very little emphasis is placed on these facts in most medical schools.

Reticulocyte counts taken at birth were shown to average about 5%. On the second day of birth the average reticulocyte count in infants whose umbilical cords were cut immediately after birth was 8.6% and remained at about 6% up until the fifth day when there was a gradual decline. In those infants whose cords were clamped late, the reticulocyte count on the second day was 5.8% and then began to drop. This continued state of hyperactivity of the erythropoietic system in the first instance seems to indicate that there is a definite need to retrieve the lost blood and the hyperactivity of the blood forming organs in an attempt to compensation.

It has been well stated that clamping the umbilical cord immediately after delivery is "like submitting the infant to a hemorrhage at birth".

Premature infants whose cords were clamped immediately after birth showed twice the mortality of those whose cords were clamped late.

Oxygen consumption in the brain increases as the fetus reaches term, while in most other organs it remains constant. At term the oxygen consumption is one-fourth that of the newborn during its first week of life. Since the O^2 carrying capacity depends on the available hemoglobin, the need for an adequate blood volume during the first week of life becomes apparent. Clamping

the cord late increases the O^2 carrying capacity of the blood, this being especially important during the critical period of conversion from placental to pulmonary respiration at birth.

Under normal circumstances there is no evidence of intrauterine fetal respiration. However, under certain abnormal conditions it has been shown that respiratory movements do take place.

Thoratrast was injected about the heads of guinea pig fetuses in the amniotic sac just before term. The pregnant guinea pig was then allowed to breath atmospheres of decreased oxygen or increased CO^2. X-Rays taken at various intervals showed the fetal lungs to contain the radiopaque material in the larger bronchi when the animal breathed an atmosphere of moderate low O^2. These fetuses survived after birth. But when subjected to grater hypoxic states the thoratrast filled not only the bronchi but the alveoli as well; these fetuses could not be revived after birth.

Mothers given anesthesia at time of actual delivery must be guarded against development of anoxia because of the possibility of inciting intrauterine respiratory movements with possible aspiration of amniotic fluid by the fetus. Ability to recognize intrauterine fetal stress and the immediate initiation of appropriate remedial procedures is an absolute essential to limit or eliminate hypoxic states since hypoxia damages within a relatively short time. Altho theoretically there is always a resident or an attending available, this frequently does not work out that way.

The practice of inducing labor several days or a week or more before actual term merely to satisfy the capriciousness of some women, is not in any way justifiable. There is a natural build-up for extrauterine survival in the fetus up until the very last minute before labor, the last several days being very essential. Depriving the fetus of this protection is morally wrong.

Cesarean section, except for absolute medical indications, is rightfully condemned. Altho the procedure itself in experienced hands is not overly hazardous the newborn is not only deprived of some O^2 incident to sudden loss of maternal blood, but is also of necessity deprived of all of its placental blood volume.

Pregnant guinea pigs at term were used to carry out experiments on the effects of hypoxia on the future development of newborn guinea pigs. The uterine arteries or umbilical cord were clamped for varying periods of time and the newborn pups delivered and revived by artificial respiration. In general the longer the oxygen deprivation, the longer it took to revive the newborn animals. As development progressed, the animals showed various neurological defects; convulsions, difficulty in locomotion, difficulty in responding to visual and auditory stimuli. Those animals who survived to maturity usually showed a clearing up of their

obvious motor deficiencies. But when these were subjected to simple maze tests, and compared with normal animals of their own age, there was definite evidence of mental retardation. Some animals could not solve the maze problem at all, others who did solve it forgot it quickly.

Practically all the neurological disturbances produced by hypoxia in these experimental animals, are also seen in humans; cerebral palsy, convulsions, motor disturbances, slow-wittedness, mental deficiency.

There has never been an extensive study which correlates the present acceptable obstetrical practices with final motor and mental development or capacities of the individual. After the baby is born the obstetrician usually never sees the child again. How many obstetricians follow a child into adolescence or maturity, who had had some difficulty at birth? The development of convulsions may come on years after initial hypoxia at birth. Low mental capacity is often blamed on heredity, or maldevelopment of the brain.

With no legitimate long time standards for comparison, no new obstetrical procedure can be implicitly accepted as harmless no matter how rational it may appear.

Assuming that the present acceptable obstetrical procedures are beneficial there are still the following opportunities to reduce brain damage in the newborn:

1—Required consultation for all cesarean sections.

2—Required consultation for induction of labor before term.

3—Avoidance of anesthesia in the mother during labor, if possible.

4—Avoidance of narcotics, especially to near labor.

5—The availability of an obstetrical resident and attending at all times on obstetrical services.

6—The disseminating of knowledge to medical students and house staff officers of the importance of the placental blood reserves.

BIBLIOGRAPHY

1. Anderson, G. W.: Obstetrical Factors in Cerebral Palsy, Journal of Pediatrics 40 (1952), 489-524.

2. Miller and G. Rosenfeld: The Psychological Evaluation of Children with Cerebral Palsy and Its Implications in Treatment, Journal of Pediatrics, XLI (1952), 613-621.

3. Snyder, F. F.: Obstetric Analgesia and Anesthesia, Their Effects on Labor and the Child, Philadelphia, 1949, W. B. Saunders Company.

4. Taylor, E. S.: Oxygen Saturation of the Blood of the Newborn as Affected by Maternal Anesthetic Agents, Am. J. Obst. & Gynec., 61:840, 1951.

5. Usden, G. L. and Weil, M. L.: Effect of Apnea Neonatorum on Intellectual Development, Pediatrics, 9 (1952), 387-393.

6. Windle, William F., Ph. D., Sc. D.: Asphyxia Neonatorum.

CLINICOPATHOLOGIC CONFERENCE*

JOSE A. DE JESUS, M.D. and
FELIX M. REYES, M.D.

History: This 31 year old WW-II veteran was in good health until September 21, 1954, when the patient was in an automobile accident. He received severe injury to the abdomen and a laceration in the left fronto-temporal area. Patient was not unconscious. On admission he was complaining of abdominal pain, diffuse throughout abdomen. No nausea or vomiting. Past history and system review non-contributory. Patient's family denies patient uses liquor frequently. Family states patient has been in good health. The patient was admitted to our institution 8 hours following trauma.

Physical examination: On admission: blood pressure 75 60, pulse 120, temperature 98.6. Examination of the head revealed a laceration 4.5 inches long in left fronto-temporal area. Eyes - pupils round and equal and reacted to light and accommodation. Chest symmetrical. Lungs clear to percussion and auscultation. Heart - normal sinus rhythm, no murmurs. Abdomen - distended with marked tenderness throughout in upper quadrant and epigastrium. There was moderate spasticity in epigastrium and right abdomen. Peristalsis were absent. Rectal examination was negative except for fullnes in the cul de sac. Musculo-skeletal and neurological examinations were negative.

Laboratory findings:	Sept. 21	Sept. 22	Sept. 23	Sept. 24	Sept. 25	Sept. 26	Sept. 27
Fluid intake (cc)	7500	2550	2350	2030	1830	2490	
Urinary output (cc)	60	180	100	130	200	420	
Suction output (cc)	—	550	220	180	350	1020	
Sweat (estimated) cc)	1000	1000	1000	1000	1000	1000	
Urinalysis (reaction)	Acid	Acid		Acid			Acid
Specific gravity	QNS	1.042		1.017			1.010
Albumin	3+	4+		4+			Neg.
R. B. C.	10 PHF	Loaded		Loaded			Loaded
Casts	Granular	Granular		Granular			Granular
Hematology:							
W. B. C. (/cu.mm.)	10,000	12,450		11,000			
Neutrophils (%)	67.0	87.0		80.0			
R.B.C., millions/100ml.	4.6	5.2		4.8			
Hemoglobin (gm/100 ml)	13.0	15.7		14.0			
Hematocrit (mm./45 min.)	41.0	52.0		46.0			

* Held on June 27, 1956, at the Medical Association Building, Santurce, P. R.

Blood Chemistry:	Sept. 21	Sept. 22	Sept. 23	Sept. 24	Sept. 25	Sept. 26	Sept. 27
NPN (mg/100 ml)		50.7		80.0			203.0
Serum chlorides (mEq/1)		93.2		90.0			90.6
CO_2 capacity (mEq/1)		20.7		19.0			11.7
Serum sodium (mEq/1)		--		--			130.4
Serum potassium (mEq/1)		4.8		4.7			--
Total serum proteins (gm/100 ml)		6.0		--			--
Albumin		3.6		--			--
Globulin		2.4					
Serum bilirubin (mg/100 ml)		3.6		2.16			--
Cephalin flocculation		4+					
Alkaline phosphatase (Modified Bodansky units)		11.6					
Prothrombin time (sec.)		15.7					
Blood pressure	60/50	120/90	140/110	150/110	160/110	180/110	180/110

Course in the Hospital: Blood pressure fluctuated between 60/50 and 180/110, pulse fluctuated between 80 and 120 per minute (average 100) and respirations between 30 and 50 (average 40 per minute). On admission the patient was given dextran 500 cc M. S. gr. 1/4 for pain. Dextran was followed with 1000 cc 5% glucose in water. Procaine Penicillin 600,000 units and streptomycin 0.5 gm. were given. Levine tube with continuous suction was started, a sanguinous fluid was obtained. The patient was given later 500 cc of whole blood and was taken to the Operating Room. At surgery about 800 cc of dark blood with clots were found in peritoneal cavity; an extensive laceration on the dome of right lobe of liver extending from near the anterior edge and coursing posteriorly and transversely across right lobe of liver to its posterior edge. The liver was pale yellow with obvious fatty infiltration. There was no active bleeding from this laceration. There was a less extensive tear into the liver near right side of falciform ligament. Spleen was small but no lacerations were found. The rest of the abdomen was normal. About 1000 cc of whole blood was given during the surgical procedure. 500 cc dextran, 1000 cc 5% D/W. At end of surgical procedure the patient was not breathing spontaneously and respiration was supported manually by anesthetist. Neurosurgical evaluation was requested. The neurological examination was within normal limits. Artificial respiration was maintained. The heart was normal, the pulse and blood pressure varied somewhat during this stage but was maintained by blood transfusions and dextran, and Ringer's. The patient received until midnight of the day of operation a total of 7500 cc of fluids. He was maintained under artificial respiration until about 8:00 P.M. that day. He gradually was able to breath spontaneously and returned to recovery room after being seen by

the Neurosurgeon. Urinary output first postoperative day was 60 cc. The second postoperative day it was 180 cc with a fluid intake of 2640 cc and suction output of 550 cc. Because of the low urinary output the patient was given 500 cc 5% D/W with 500 mgms. Aureomycin, 1000 cc 5% D/W and 500 cc 5% D/S with 500 mgms aureomycin. On third postoperative day urine output was 100 cc; on the 4th postoperative day it was 130 cc; on the 5th postoperative day it was 200 cc. On the 6th postoperative day the urinary output was 420 cc. Then the patient was showing improvement. However on September 27, 1954, at 9:30 P.M., the patient had a sudden generalized convulsion while sleeping. Blood pressure 180/110, pulse 144. Patient became comatous, with laborious respirations (NPN 203 mgms % that morning and CO_2 11.7 mEq/l.) He had another convulsion at 10:00 P.M. Sodium luminal gr. I ss (h) after each convulsion or every hour was administered. At 10:45 P.M. on September 27, 1954, the patient expired.

DISCUSSION

Dr. de Jesus: This is the story of a man who ruptured his liver in an automobile accident and went into shock. This became evident when his blood pressure dropped to 75/60 and his pulse went up to 120 beats per minute. He underwent surgery. The extensive laceration of the liver was repaired. Even though the family denied the use of alcohol by the patient, the liver was found to be pale yellow with obvious fatty infiltration. He survived the operation but became oliguric. The urine had an acid reaction, contained red cells in great quantities and casts as well as albumin. The arterial pressure climbed steadily and the CO_2 went down till finally he expired on the sixth day.

The oliguria, axotemia, hematuria, proteinuria and climbing blood pressure certainly point to severe renal damage, the so called lower nephron nephrosis.

We are told this man had a fatty liver at the time of operation. The following day liver dysfunction was substantiated by an elevated serum bilirubin, a 4+ cephalin flocculation, elevated prothrombin time and an alkaline phosphatase of 11.6 modified Bodanski units. It would have been interesting to have followed this man's liver function by doing serial simultaneous determinations of N.P.N. and B.U.N. to see if there was a dissociation of their values. A markedly damaged liver produces very little urea which in the presence of advanced renal damage, as in this case, will become manifest by a relatively low B.U.N. in the face of a markedly elevated N.P.N. Unfortunately this was not done in this case.

The cause of death in lower nephron nephrosis is one of the following:

1. The agent itself responsible for the renal insufficiency such as wounds, hemorrhage, etc.
2. Biochemical derangements during the anuric phase or diuretic phase of the disease.
3. The treatment given: too much fluid, causing pulmonary edema.
4. Infection, such as pneumonia, peritonitis and the like.

The biochemical derangement in this patient was not of such a magnitude as to be responsible for his exodus. He was not given excessive fluid to cause pulmonary edema even though, personally, I would have given far less fluids during the oliguric phase. There was no sign of infection in him. Therefore, I think that an important contributory factor to the cause of death was the liver damage. We have a severe laceration inflicted upon a fatty liver. On top of this the patient was anesthetized and underwent major surgery. These are known to aggravate pre existing liver damage.

The terminal convulsions in this case could have been caused by advanced liver insufficiency itself or by uremia, he certainly had both.

Therefore my diagnosis is:

1. Lower nephron nephrosis.
2. Advanced liver damage.

Dr. Reyes - Gross pathology: The patient was a well developed 31 year old colored male in apparent good nutrition. He presented a lacerated wound of the scalp 9 x 1 x 0.5 cm. localized in the left temporo-frontal region of the head; there was no evidence of skull fracture. No other traumatic lesions were observed on the external surface of the body. The peritoneal cavity contained 800 cc of clotted and unclotted blood. The liver was markedly enlarged (3 kg.), yellow and soft in consistency. He presented a large lacerated wound on the anterior surface of the right lobe of the liver 15 cm. in length by 2.5 cm. in width and 1 to 3 cm. in depth. Similar but smaller lacerated wounds were present on the anterior surface of the left lobe and posterior surface of the right lobe. The wounds were tightly packed with gelfoam sponges which appeared to have stop hemorrhage from the liver. A fairly large area of hemorrhage was encountered at the hilum of the liver around large portal spaces. The kidneys were enlarged (combined weight 400 grams), swollen, pale, tense, and edematous. The renal markings were obscured by the edematous process. The heart was of normal size and weighed 115 grams; however, it showed slight dilatation

of the right ventricular cavity. The left ventricle was contracted. The lungs showed evidence of moderate passive congestion and alveolar edema. The brain showed evidence of slight swelling, moderate flattening of the cerebral convolutions and slight bilateral uncal herniation.



Microscopic pathology: The liver substance from the border of the lacerated wounds presented evidence of hemorrhage and parenchymal necrosis. The areas of necrosis were closely infiltrated with polymorphonuclear neutrophils. Other portions of the liver showed severe fatty changes of the parenchyma. The portal



spaces showed evidence of edema and a cellular infiltrated with lymphocytes and neutrophils. The kidneys showed diffused areas of necrosis of the epithelium of the proximal and distal convoluted tubules, and disruption or tubulorrhexis of many of the necrotizing tubular segments. The pathologic alterations were more prominent in the proximal convolutions. The necrotizing process affected also the thin segments of Henle. There was also evidence of ischemia of the vasa recta and glomerular capillaries and of marked peritubular and periductal edema associated with an infiltrate with lymphocytes and few plasma cells. There was no evidence of orteriolar sclerosis. The epithelium of the tubular system and that of the Henle's thin segment were slightly stained with bilirubin. Casts of precipitated protein material mixed with small quantities of bile were encountered in the lumens of Henle's loops and collecting ducts. The biliary pigmentation of the epithelium and the presence of casts in the tubular and ductal systems was not a prominent feature. The brain showed histologic evidence of intracerebral edema. Edematous changes at level of the brain stem and cerebellum were of a minimal nature. Microscopic hemorrhages were encountered in the lungs, spleen, and mucosa of the bladder. The histology of other organs was within the limits of normal.

Comment: This case presents clinicopathologic features of interest to the surgeon, clinician, and the pathologist. The state of shock in this patient following the traumatic injury of the liver with loss of blood into the abdominal cavity was unusually prolonged. This was principally motivated by the fact that eight hours had elapsed between the time of injury in the automobile accident and his admission to the hospital. His state of shock was vigorously treated with blood transfusions and intravenous fluids by the surgeons prior to the laparotomy, during the operative procedure and postoperatively. In addition the gaping lacerated wounds of the liver were sealed with gelfoam sponge. This measure greatly reduced future bleeding from the liver. The state of shock of the patient was controlled in few hours by the surgeons following his admission to the hospital.

The preceding prolonged state of shock in this patient probably was the principal or only factor in inducing renal ischemia that resulted in tubular disruption and necrosis in this case. These pathologic alterations in the tubular convolutions probably were responsible for the acute renal failure manifested by oliguria, the progressive retention of nitrogenous byproducts in the blood, and by the retention of water and sodium with the formation of edema both renal and body interstitium. The renal edema probably is also connected with the tubular dysfunction by pressure effect on these structures.

There was no clear cut clinical evidence of hepatic insufficiency in this case. A cephalin flocculation of 4+ in 48 hours and alkaline phosphatase (11 Bodansky units) were the only liver tests performed in this patient and both abnormal changes can be attributed to parenchymal irritation incident to the trauma of the liver. A single protein determination of the blood on the second operative day gave normal concentration levels both for albumin and globulin. The slight elevation of the total serum bilirubin of 3.6 and 2.16 mgs% on the second and fourth postoperative days can be explained on the basis of regurgitation of bile pigment into the blood from ruptured bile capillaries and from hemolyzed blood in the areas of trauma in the liver and from the peritoneal cavity. The condition of acute renal failure incident to fulminating acute yellow atrophy or hepatitis, or to necrosis of the liver secondary to poisonous substances as arsenic or carbon tetrachloride do not have the same correlation in regard to the kidney as this case. The fatty liver is known to induce minor hepatic dysfunction unless it progresses into a frank cirrhosis. The microscopic hemorrhages encountered in the pulmonary parenchyma, spleen, and the mucosa of the bladder probably were a sequence of the mild hypoprothrombinemia. The hematuria can be explained on the basis of the mucosal hemorrhages in the bladder. The progressive rise of the systolic and diastolic pressures in this patient is a subject of interest and speculation. However, it may be explained on the theory of splanchnic sympathetic stimulation upon the preglomerular arterioles, or, on the theory of an imbalance of nephrogenic vasoexcitor material (VEM) and vasodepressor material (VDM) from the liver.

We can safely conclude that the cause of death in this case was uremia secondary to acute renal failure, motivated by a prolonged hemorrhagic shock incident to a traumatic injury of the liver.



FORMULA

Cada 100 gramos contiene:

Guayacol	0,260 gramos	Glicerina	51,000 gramos
Formalina (Sol. Formaldehyde)	0,260 "	Silicato de Aluminio..........	46,888 "
Creosota de Haya	1,302 "	Carmin	0,030 "
Salicilato de Metilo	0,260 "		

Hobart Laboratories, Inc; 900 N. Franklin St; Chicago 10, Ill.

Distribuidor: NICOLAS CARRILLO CORREA
Box 2625 — Río Piedras, P. R.

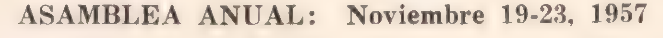
BOLETIN

DE LA

ASOCIACION MEDICA DE PUERTO RICO

VOL. 49 FEBRERO, 1957 No. 2

Entered as second class matter, January 21, 1931 at the Post Office at San Juan, Puerto Rico, under the act of August 244, 1912.



ASAMBLEA ANUAL: Noviembre 19-23, 1957

OFICINA ADMINISTRATIVA:

Edificio de la Asociación Médica de Puerto Rico, Ave. Fernández Juncos, Parada 19, Apartado de Correos 9111, Santurce, P. R.

FECHA DE PUBLICACION:

Día último de cada mes.

TRABAJOS ORIGINALES:

Los trabajos originales deben ser enviados al presidente de la Junta Editora, Apartado de Correos 9111, Santurce, P. R., o entregarse directamente en la Secretaría de la Asociación Médica, Avenida Fernández Juncos, Parada 19, Santurce, P. R.

Los originales deben venir escritos a máquina, a doble espacio.

No se devuelven originales. Los autores son responsables de las opiniones que emitan en sus artículos. Ningún artículo publicado en el Boletín podrá ser reproducido sin la previa autorización escrita del Presidente de la Junta Editora.

CITAS BIBLIOGRAFICAS:

Las citas bibliográficas deberán mencionar, en el siguiente orden de sucesión: apellido del autor; iniciales de sus nombres; título del trabajo; título del periódico (abreviado); volumen, página y año. Las citas llevarán un número de acuerdo a su orden de presentación en el texto y correspondiente a la numeración colocada al final.

Ejemplo: 1. Koppisch, E.: Patho'ogy of Arteriosclerosis, Bol. Asoc. Med. de P. R., **46**: 505, (Noviembre) 1954.

ILUSTRACIONES:

Las fotografías que acompañen el artículo deberán estar bien presentadas. Los dibujos y esquemas deberán estar hechos en tinta negra sobre papel blanco. Todas las ilustraciones deberán estar numeradas y se deberá indicar la parte superior de las mismas. Cada ilustración deberá venir acompañada de la leyenda correspondiente.

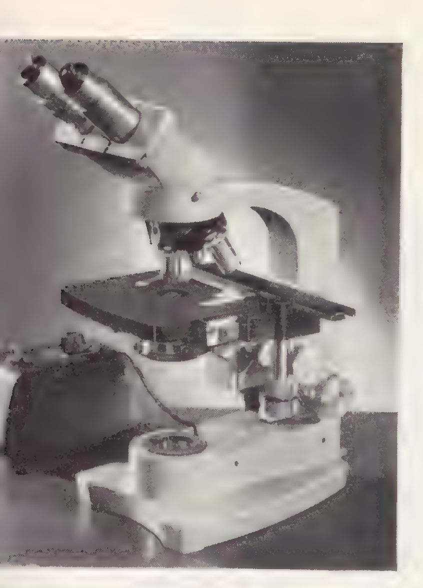
ANUNCIOS Y SUSCRIPCIONES:

Información en relación con anuncios y suscripciones será suministrada a solicitud en la Secretaría de la Asociación. Todo material de anuncio está sujeto a la aprobación de la Junta Editora.

SUSCRIPCION:

$5:00 al año.


MICROSTAR
Spencer





DOBLEMENTE RICO*!

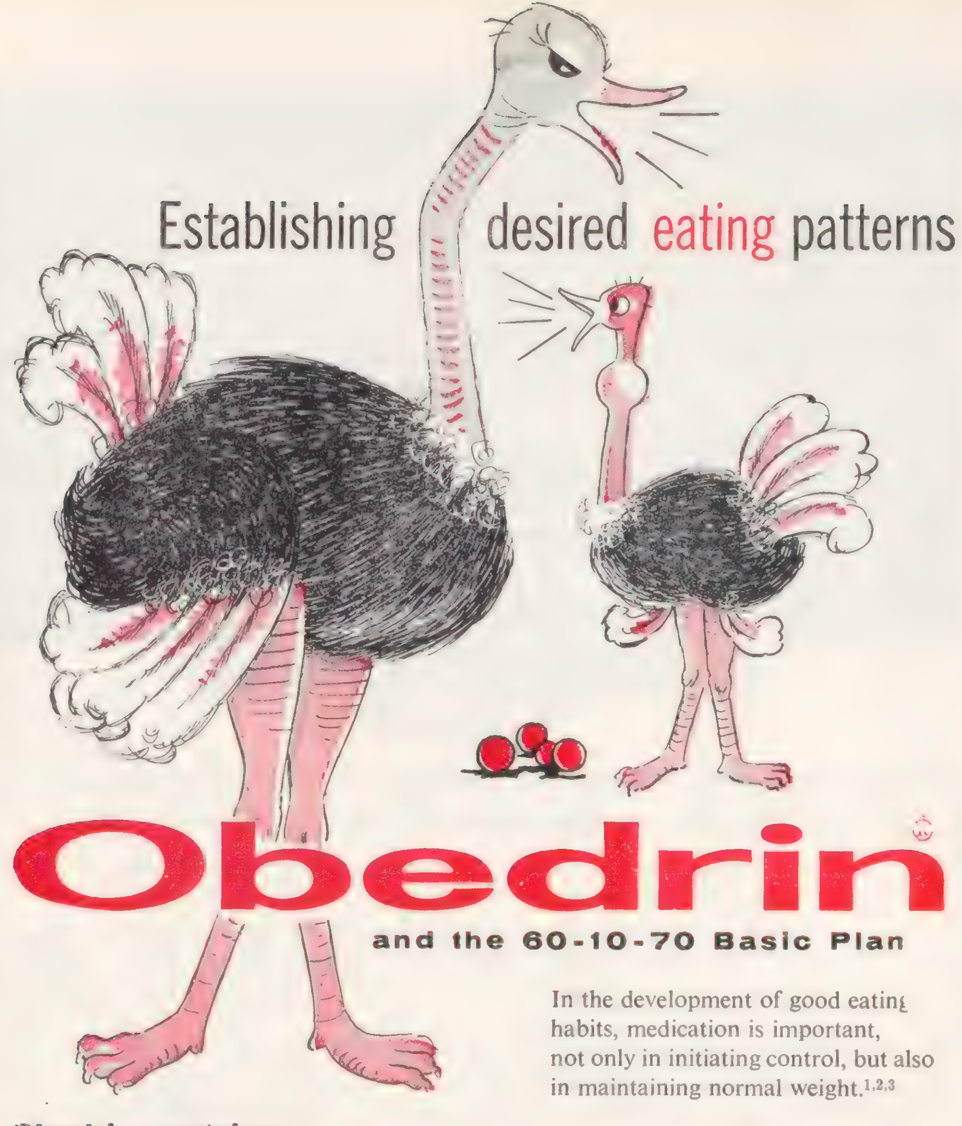
*Rico en SABOR!
*Rico en VITAMINAS!

JUGO DE TOMATE LIBBY'S

DELICIOSO!
NUTRITIVO!
SALUDABLE!

Si quiere lo mejor pida la marca Libby's

Libby's
TOMATO JUICE



Obedrin contains:

- Methamphetamine for its anorexigenic and mood-lifting effects.
- Pentobarbital as a balancing agent, to guard against excitation.
- Vitamins B_1 and B_2 plus niacin to supplement the diet.
- Ascorbic acid to aid in the mobilization of tissue fluids.

Since Obedrin contains no artificial bulk, the hazards of impaction are avoided. The 60-10-70 Basic Plan provides for a balanced food intake, with sufficient protein and roughage.

Formula

Semoxydrine HCl (Methamphetamine HCl) 5 mg.; Pentobarbital 20 mg.; Ascorbic acid 100 mg.; Thiamine HCl 0.5 mg.; Riboflavin 1 mg.; Niacin 5 mg.

1. Eisfelder, H.W.: Am. Pract. & Dig. Treat., 5:778 (Oct.) 1954).

2. Sebrell, W.H., Jr.: J.A.M.A., 152:42 (May, 1953).

3. Sherman, R.J.: Medical Times, 82:107 (Feb., 1954).

Write for 60-10-70 Menu pads, weight charts, and samples of Obedrin.

THE S. E. MASSENGILL COMPANY
BRISTOL, TENNESSEE

Distribuidores: COMERCIAL GODEL - Calle Europa 802
Tel. 3-1061 - Santurce, P. R.
P. O. Box 1081 - San Juan, P. R.

...*when* can I take my baby off formula?

Most doctors feel it is wisest to continue the infant's evaporated milk formula for six months, adjusting it from time to time to meet his changing needs. Evaporated milk processing makes it easier to digest than fresh milk. This is an important point, since digestive upsets and diarrheas are both more difficult to treat and potentially more serious during infancy.

During baby's important first six months, you can count on the *known digestibility* of his individual evaporated milk formula to give him basic growth protection. It is far wiser to give baby this protection than to try to turn him into an adult too early!



Optimum prescription-quality in today's trend to the individual formula.



Seleccione el óptimo nivel de protección que cada bebé necesita

3

convenientes suplementos vitamínicos

Deca-Vi-Sol

10 vitaminas nutritivamente importantes:
A, D, C, B_1, B_2, nicotinamida, biotina, ácido pantoténico, B_6 y B_{12}

Poly-Vi-Sol

6 vitaminas esenciales:
A, D, C, B_1, B_2 y nicotinamida

Tri-Vi-Sol

3 vitaminas
básicas: A, D, C

ESTOS TRES SON:

- sumamente estables: no necesitan refrigeración
- fácilmente aceptados: de sabor excepcionalmente agradable
- aseguran la completa dosificación: se pueden administrar por gotas directamente en la boca del bebé

En frascos de 15 c.c., con "Cuentagotas de Seguridad", de material plástico irrompible y debidamente calibrado.

MEAD JOHNSON
INTERNATIONAL
SIMBOLO DE SERVICIO EN MEDICINA
EVANSVILLE 21, INDIANA, E.U.A.



The gentlest doctors in town

use

Nupercainal®

soothing topical anesthetic

- to control topical pain in minor office procedures and in the removal of surgical dressings.
- to control pain and itching in dermatitis, anorectal disorders, mucocutaneous lesions, chronic ulcers, abrasions, sunburn and other minor burns.

OINTMENT, 1%, in 1-ounce tubes with "peel-off" labels and rectal applicator; 1-pound jars for office use.

CREAM, 0.5%, in 1¼-ounce tubes.

OPHTHALMIC OINTMENT, 0.5%, in ophthalmic-tip tubes of 4.0 Gm. ea[illegible]h.

Nupercainal® Ointment (dibucaine ointment [illegible])
[illegible]® Cream (dibucaine cream CIBA)
[illegible]® Ophthalmic Ointment (dibucaine [illegible]almic ointment CIBA)

2/2214M

C I B A
SUMMIT, N. J.



Las madres depositan su confianza en el consejo de sus médicos cuando se trata de seleccionar el alimento de sus bebés. Y los médicos en todas partes recomiendan especialmente DRYCO a las madres para la alimentación infantil. Su calidad consistentemente *superior* ha hecho de DRYCO una fuente segura de nutrición . . . y a través del mundo incontables bebés se han desarrollado más fuertes y saludables con la ayuda de DRYCO.

Durante los primeros meses de la infancia, cuando el crecimiento del bebé es más rápido, el alto contenido de proteína en DRYCO proporciona una adecuada cantidad de los aminoácidos esenciales para el desarrollo . . . la reducida proporción de grasa en DRYCO asegura una digestión más fácil . . . el moderado nivel de carbohidrato hace las fórmulas de DRYCO más adaptables a las necesidades individuales del bebé . . . y con DRYCO el bebé obtiene siempre cantidades abundantes de importantes vitaminas y minerales.

DRYCO

Para la Nutrición Ideal del Bebé

Para informes profesionales completos sobre DRYCO, sírvase escribir a

THE BORDEN FOOD PRODUCTS COMPANY

Division of The Borden Company, 350 Madison Avenue, New York, N. Y., E.U.A.

Distribuidores para Puerto Rico:

PLAZA PROVISION COMPANY, Fortaleza 104, San Juan, P. R.



when the clinical problem is urinary tract infection

e.g.: PYELITIS • PYELONEPHRITIS • CERTAIN CHRONIC AND ACUTE KIDNEY INFECTIONS

Albamycin*

Albamycin therapy is also commonly conclusive therapy in the majority of other "common" infections—soft tissue, ear, intestinal, respiratory tract, and systemic. Clinical response is prompt—blood concentrations with orally-effective Albamycin are 10 to 50 times higher than with other antibiotics, and significant serum concentrations persist up to 24 hours or longer. Organisms susceptible to bactericidal Albamycin include Gram-positive and a certain few important Gram-negative pathogens (including many susceptible strains of staphylococci and Proteus resistant to other antibiotics). Albamycin is characterized by exceptional gastrointestinal tolerance.

Adults: 500 mg. every 12 hours. ***Children:*** 15 mg./Kg. of body weight per day, in divided doses every 6 or 12 hours. ***Supplied:*** Albamycin Capsules, 250 mg., bottles of 16. Albamycin Syrup (125 mg. per 5 cc. teaspoonful), bottles of 2 fluidounces.

*TRADEMARK FOR UPJOHN'S BRAND OF NOVOBIOCIN

Upjohn *Fine pharmaceuticals since 1886*

THE UPJOHN COMPANY, KALAMAZOO, MICHIGAN, U.S.A.

una gota de alivio y protección

constituye el tratamiento
moderno de una gran
variedad de dermatosis

loción
tópica

HYDELTRACIN

MARCA DE FABRICA

PREDNISOLONA-NEOMICINA

El prurito, la inflamación y otras dolorosas manifestaciones alérgicas ceden rápidamente a la poderosa acción local de la prednisolona . . . y la neomicina previene, o contribuye a eliminar, las infecciones secundarias que suelen complicar las dermatosis

HYDELTRACIN tiene la agradable consistencia de una loción de tocador. No mancha la ropa ni tiene olor a medicamento. La facilidad con que se difunde permite hacer llegar su acción terapéutica a las hendiduras más diminutas, zonas pilosas, costrosas, escamosas y humectantes, así como a las áreas vesiculares que no deben friccionarse con la aplicación de ungüentos.



MERCK SHARP & DOHME INTERNATIONAL
Division of Merck & Co., Inc.
161 Avenue of the Americas, New York 13, N. Y., U. S. A.

Nuevo producto

para el tratamiento de la disfunción hepatobiliar

Abbott ha introducido recientemente un preparado para la profilaxis y tratamiento de la disfunción hepática y biliar. Contiene agentes lipotrópicos que contribuyen a prevenir o corregir la infiltración adiposa del [illegible] los cuales estimulan el flujo de bilis para la emulsión de las g[illegible]. La fórmula también incluye menadiona (vitamina K) cuyo déficit es frecuente en la disfunción hepática, y vitamina B_{12} por su efecto hematopoyético y otras propiedades. El Bilsán es un nuevo producto que corrige la indigestión y estreñimiento debidos a insuficiencia biliar, y protege al hígado contra la adiposis. Se suministra en frascos de 30 tabletas *Filmtab*.



(Bileín y ácido dehidrocólico con vitaminas y lipotrópicos, Abbott)

Cada tableta *Filmtab* contiene:

Inositol	100 mg.
Metionina	100 mg.
Clorhidrato de betaína	100 mg.
Bileín* (concentrado de bilis de buey)	60 mg.
Ácido dehidrocólico	60 mg.
Menadiona	2 mg.
Vitamina B_{12} (concentrado de cobalamina)	2 mcg.



*MARCA REGISTRADA

ABBOTT LABORATORIES PUERTO RICO, INC.
Barrio Obrero Station • Santurce

BOLETIN

DE LA ASOCIACION MEDICA DE PUERTO RICO

VOL. 49 | FEBRERO, 1957 | NO. 2

VARICOSE VEINS AND VENOUS STASIS

*EDWARD A. EDWARDS, M.D.**
Boston, Massachusetts

Treatment must necessarily be palliative for disorders where the etiology is obscure, or where important structures are irretrievably damaged. It is therefore natural to find new procedures periodically proposed for the treatment of venous stasis. The essayist will review those aspects of the pathological anatomy and physiology which seem most pertinent to treatment, and discuss the methods found most useful in his experience.

PATHOLOGICAL ANATOMY AND PHYSIOLOGY

One may state with some certainty that venous stasis is the major difficulty in both varicose veins and the postphlebitic state, but that the stasis is usually more severe in the latter. Valve inadequacy is the major fault in both conditions, but the valve lesion differs in the two conditions.

Varicose veins. The valve lesion in varicose veins is one of relative incompetence caused by giving way of the venous wall, (Fig. 1.)[1] Former theories of congenital absence of the valves, or valve degeneration, cannot be substantiated, except that valves are destroyed if phlebitis has been a complication. Ordinarily the incompetence affects only the valves of the saphenous system. The valves of the communicating veins extending from superficial to deep veins may be involved, but in spontaneous varices usually no more than 1 or 2 such veins below the knee, medially or posteriorly, are affected and these uncommonly. When the disease is of many years' duration, recurrent thrombosis may supervene to destroy

Read at the Sixth Annual Meeting of the Puerto Rico Chapter of the American College of Surgeons, San Juan, February 22 to 25, 1956. From the Department of Surgery, Peter Bent Brigham Hospital.

* Associate in Surgery, Peter Bent Brigham Hospital and Associate Clinical Professor in Anatomy, Harvard Medical School.

valves in the superficial or in many communicating veins. Sclerosing fluid is particularly capable of producing this effect, and the limb in which many injections have been made resembles the post-phlebitic limb.

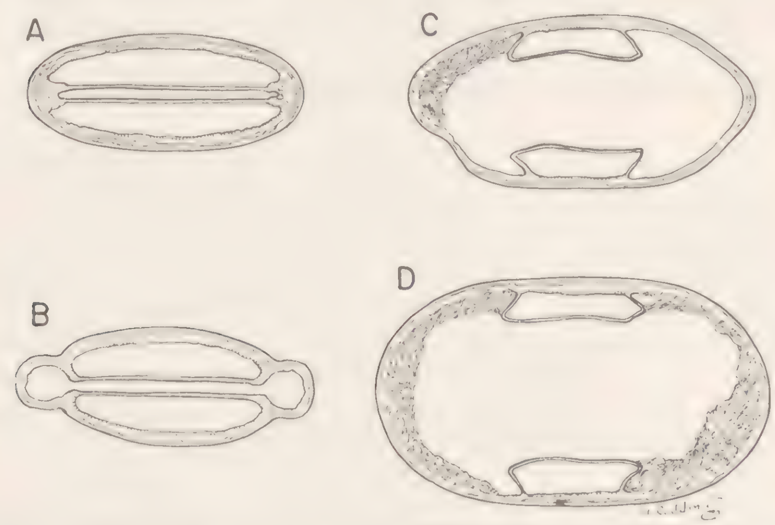


Fig. 1. Summary of the valve lesion in varicose veins.[1] A normal vein A, and varicose veins B, C, D, are each seen in crossection through the middle of a valve. In A, the two cusps attach to a "commissural mound". In B, early varicose changes are characterized by dissolution of the commissure and aneurysm formation. In C and D, progressive dilatation produces more separation of the cusps. Reactive tissue thickens some areas of the intima.

Except in pregnancy, we have no clues to the reason for the primary vein dilatation. In pregnancy, the venous pressure rises enormously in the iliac veins and their tributaries, because, as Burwell[2] has shown, the arteriovenous fistula-like nature of the placental circulation allows blood under arterial pressure to enter the internal and common iliac veins. Additionally, pregnancy entails a diminution in tone of the peripheral veins. Tumors of the pelvis are often mentioned as a cause of varicose veins. This I have never encountered, although examples of venous thrombosis are common enough.

Thrombophlebitis. The valve is literally destroyed in complete thrombosis, the cusps becoming fragmented during the organization of the thrombus. This can be clearly demonstrated both in the experimental animal and in man.[3] When the process goes on to recanalization, the involved segment is valveless. (Fig. 2) Parietal thrombosis, or phlebitis without thrombosis, gives rise to valve thickening or to incorporation within the reparative tissue, similarly reducing the efficacy of the valve, commonly to the point of uselessness. In most instances of recumbency thrombophlebitis,

the process is located only in the deep veins of the leg, and the valve lesion is correspondingly situated. Invariably, the deep process involves the valves guarding the deep terminations of a certain number of communicating veins. Some damage is often also done to the valves of the superficial veins, either through intimal reaction to stretching or less commonly, by an extension of the thrombosis.

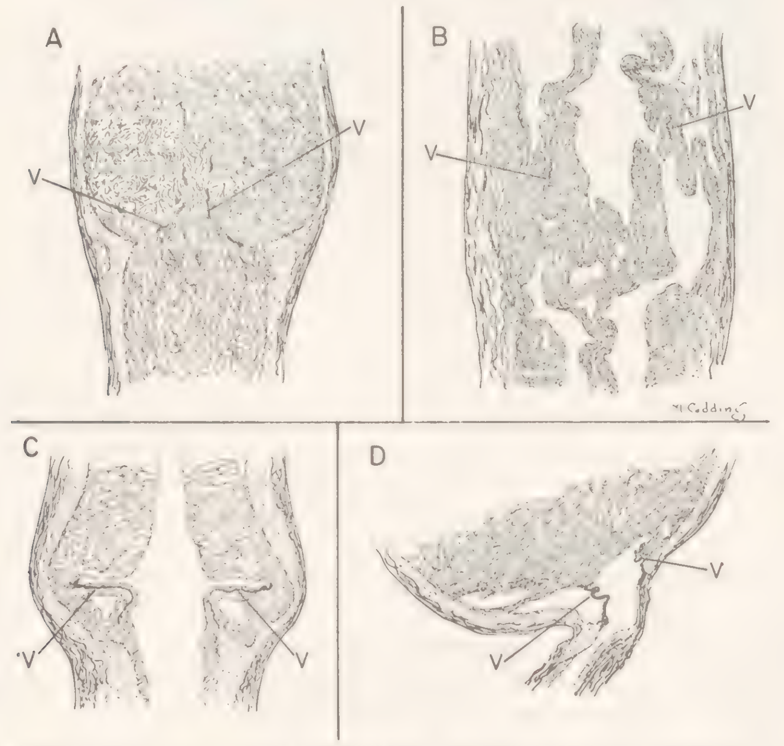


Fig. 2. Summary of the valve lesion after thrombophlebitis.[3] Remnants of the elastic tissue of the cusps V are seen in each vessel shown in longitudinal section. In A. the cusps are fragmentated during organization of a complete thrombosis. Recanalization in B, has resulted in a trabeculated, valveless, lumen. In the parietal thrombosis in C, the cusps are incorporated in the reactive tissue. D shows a communicating vein entering a thrombosed posterior tibial vein. The cusps guarding the mouth of the communicating vein are adherent and incorporated in the organizing thrombus.

Inadequacy of venous channel is an inconstant cause of venous stasis. Where there are many veins, as in the calf, the lack of universal thrombosis, and the frequent recanalization of involved veins, usually results in no serious impediment to return flow. When a single vein is preponderant, as in the case of the vena cava, lack of adequate channel for venous return can undoubtedly be significant. Fewer examples are seen after thrombosis of the

femoral or popliteal veins, except when concomitant thrombosis occludes many of the collaterals.

Fibrosis of the perivenous lymphatics has often been implicated in the post-phlebitic changes. Exploratory operation in the acute stages has indeed shown inflammation about the lymphatics; yet Kinmonth[4] has exposed the popliteal lymph trunks after their injection with dye, in patients with post-phlebitic syndrome, without revealing any lymphatic lesion at this stage.

Disturbances in venous return. The loss of valve function does not hinder venous return in recumbency, but does produce a reflux in the upright posture. In varicose veins this reflux begins proximally where femoral venous blood runs outward in the saphenous, thence downward, and finally into the deep system again via the communicating veins. The source of pressure for this flow is hydrostatic, and since the column of blood producing it extends from the heart to the leg, the pressure may reach systolic arterial levels or higher. If there is also valve incompetence of the communicating veins, a reflux occurs during walking in an outward direction from the deep veins. The significance of this reflux was pointed out by Terrier and Alglave in 1906.[5] The source of pressure here is muscular, and the levels of pressure are similar to those of the hydrostatic reflux. (Fig. 3). In untreated cases, the blood carried by both sources of reflux reaches the varices below. Reflux is demonstrated by the Trendelenburg test, in the performance of which it is necessary to judge filling of the varices by palpation as well as by inspection. Saphenous division cuts off sapheno-femoral hydrostatic reflux. There remain as sources of reflux, that from the communicating veins if they are valveless, plus lesser degrees of hydrostatic reflux engendered in isolated but long segments of the saphenous system.

The situation is worse in the post-phlebitic limb because the valve damage is more extensive than in simple varicose veins, and venous channels may also be inadequate in size. Valve destruction in the deep veins produces muscular reflux or regurgitation in those vessels; to which is added outward reflux via valveless communicating veins. Lack of adequate venous channels, as after ligation of the inferior vena cava, adds a further impediment to return which is particularly noticeable during and after exercise.[6]

It is in the post-phlebitic limb in particular, that edema and induration may make the demonstration of reflux by the Trendelenburg test difficult. Extensive ulceration and subcutaneous induration are presumptive signs of valve incompetence in communicating veins. The induration has an irregular contour, with tense venous bulbs scattered through its extent. While edema is the



Fig. 3. Function of the normal venous valves during walking. On the left, the calf muscles are in a phase of contraction, impinging on the posterior tibial veins. An upper valve opens to allow proximal flow, while valves below and in communicating veins close to prevent regurgitation. On the right, the muscles relax, falling away from the deep vein, thus allowing flow to this zone of now diminished pressure, from inferior and from superficial veins. The upper valve closes. Previous damage to the valves in the deep or communicating veins does allow reflux.

rule, the lowest part of the calf may actually be narrowed, with edema above it.

The effects of the disturbance in venous return in the erect posture, is to pool blood in the lower limb, and to increase the local venous pressure. If large bilateral varices are present, pooling may exceed by 500 to 900 cc. that which occurs in normal limbs. Such a periodic withdrawal of blood from the general circulation has been shown by Chapman and Asmussen, to increase the blood volume, and the work of the heart.[7] We are accustomed to think of the consequences of a local increase in venous pressure in terms of fluid exchange and edema formation. Another result is an upset of the proper pressure gradient along the capillary from arteriole to venule: the production, in effect, of intermittent ischemia during standing or walking.

TREATMENT

Uncomplicated varicose veins. Division of the saphenous at its femoral junction relieves hydrostatic pressure, and is without doubt the most significant step in management. Reformation of the saphenous after operation is still of fairly common occurrence and is

due to failure to remove all of the saphenous, or failure to divide all its tributaries at the fossa ovalis[8] (Fig. 4.)



Fig. 4. Reestablishment of the saphenous vein after operation removal of the stump of the saphenous and the communicating vein corrected the varices.

In fail to see the value of additional low divisions of the saphenous. Such interruptions are no better than those produced by postoperative sclerosing injections, and no better suited to ward off colateral formation.

Stripping is desirable if the saphenous is large since such a trunk will constitute an important source of postoperative hydrostatic reflux. We use an internal stripper of the Babcock type, since the outside stripper is apt to produce fat necrosis along the vein tract. Stripping is not sufficiently important to persist in if the vein is small, tortuous, or fibrosed.

The notion is current that stripping is an effective way of dealing with incompetent communicating veins. Actually, it is only occasionally that a responsible vein is thus located, and dealt with. The communicating veins are widely scattered, some reach-

ing the saphenous trunks, but many more passing along fascial attachments, and some located at random points in the circumference of the leg. Rarely, a significant communicating vein can be located in the thigh.

Exposure of the communicating veins of the leg is best accomplished through the subfascial route — a method first described by Madelung,[9] but significantly developed by Linton.[10] When a single vein is clearly at fault, a short vertical incision through the deep fascia will suffice. When the disease is widespread, the operation should be exploratory in scope. A long incision on the medial side of the leg gives comfortable exposure to the area most often involved. By the use of retractors, one can explore from the attachment of the deep fascia anteriorly to the peroneal septum postero-laterally, (Figs. 5, 6). The posterior tibial nerve and vessels must be protected at the ankle and the sural nerve preserved as it crosses the field in the mid leg. The lesser saphenous vein is seen from within, and can be divided. Only rarely, in low antero-lateral lesions, is it necessary to additionally open the anterior tibial compartment. The superficial peroneal nerve must then be preserved.

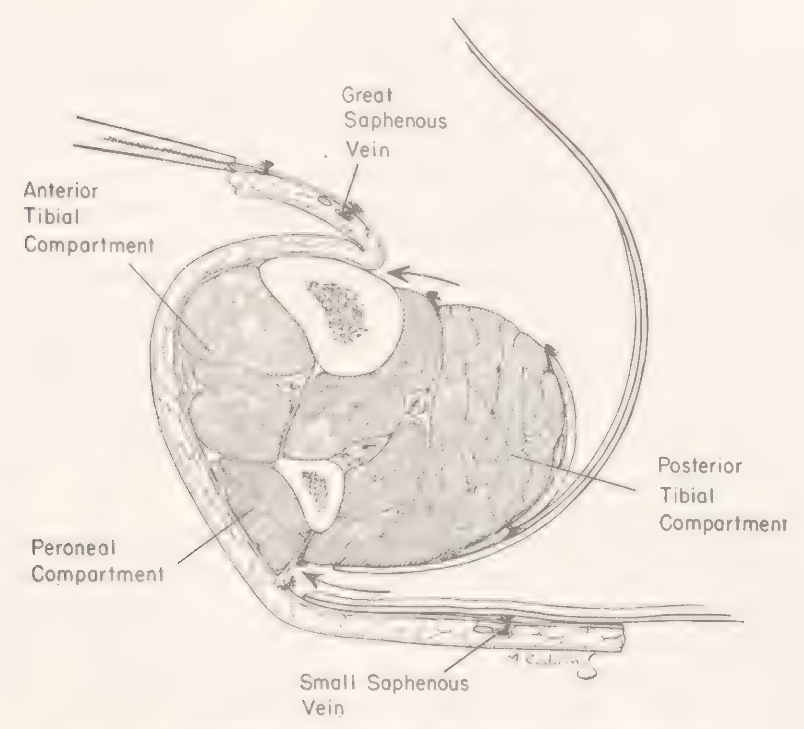


Fig. 5. Subfascial division of the communicating veins.



Fig. 6. Extent of exploration accomplished through the incision shown in Fig 5.

Persistence or recurrence of varices are based on a reformation of the saphenous at its termination, or the presence of uncorrected incompetent communicating veins, and much less often on an enlarged lesser saphenous. Careful examination will usually disclose the difficulty, but occasionally an exploration of the groin must be done before one can be certain of the saphenous interruption. In some patients no further operation is needed, and a few sclerosing injections will occlude the residual varices.

Treatment must be modified occasionally. The absence of peripheral pulses makes it mandatory to avoid operating below the knee. Here, and in old age in general, one may want to do saphenous division alone, or stripping no lower than the knee. In these patients, and when stripping is not technically feasible, sclerosing injections may close off residual open varices. In very young patients with small varices, saphenous division alone often leaves a venous system capable of returning to normal.

Treatment by either operation or injection should be avoided in the first 2 months of pregnancy, when the embryo is highly susceptible to injury. Treatment should also be postponed during the last 6 weeks of pregnancy to avoid having the patient enter on her postpartum course carrying an induced phlebitis. With these exceptions, any ordinary mode of therapy may be undertaken.

Post-phlebitic stasis. It is possible that the saphenous constitutes a collateral during acute phases of thrombophlebitis of the deep veins. However, there is ample evidence that removal of this vessel not only does no harm in the post-phlebitic phase, but that it often diminishes the venous stasis. This enables us to apply the same principles of treatment to post-phlebitic venous stasis as to ordinary varicose veins.

Certain peculiarities of the post-phlebitic state should be noted. Division of the communicating veins is needed more often than for ordinary varices. When edema is the sole sign of difficulty, division of the communicating veins has not been particularly helpful, and we have been inclined to use only elastic stockings. Moreover, following division of the saphenous and communicating veins, there always remains some lesion in the deep veins, for which ligation of the femoral or popliteal veins has been practiced. We find ourselves doubting the efficacy of this procedure, and rely instead upon strong elastic stockings for the control of the deep venous stasis.

Thrombophlebitis of the varices. Three observations on the nature of this disorder are pertinent to treatment:

1. The thrombosis easily extends to the deep veins of the calf, or to the femoral vein, and thus may lead to fatal pulmonary embolism.

2. The process is non-bacterial.

3. It is a complication of venous stasis, and the correction of the stasis gives the most rapid resolution.

For some years we have therefore treated this lesion by immediate division of the saphenous, alone or with division of the communicating veins.[11] Antibiotics are not used. Heparin is given only postoperatively, and for a few days, to the very old, or to bedfast patients.

Stasis ulcer. Ulcers can be healed in various ways, but they remain healed only if the venous stasis is corrected. It is often necessary to secure healing prior to surgery, for reasons of asepsis. Most ulcers will heal on a regime of snug dressings wet with a simple solution, such as saline. A rubber sponge beneath the elastic bandage helps. Local antibiotics are not very useful, and may be harmful through allergic response; general antibiotics are necessary when cellulitis is present. Skin grafts are extremely helpful, and a clean ulcer base will take a graft quite readily. The ultimate result is usually as good or better than when preliminary excision is practiced. Pinch skin grafts are usually better than split-thickness grafts, even for fairly wide areas. The grafts are more apt to grow, and the resultant skin is heavier and stronger.

Grafts may be applied on an outpatient basis, as successfully as when the patient is put to bed.

Treatment for varicose dermatitis follows similar principles. An active dermatitis needs wet compresses of boric acid or saline. As a preoperative maneuver a snug bandage of the Unna's paste type is very soothing, and reduces edema. Dermatitis is often slow to respond after operation on the veins, and in difficult cases ancillary treatment by a dermatogolist is helpful.

Sympathectomy has been of no value in stasis ulcer or dermatitis except when frank ischemia has been present.

The commonest cause for recurrence of varicose ulcer is failure to treat the venous stasis preperly. More rarely, recurrence is due to infection based on poor local hygiene. An autogenous vaccine may be useful in preventing recurrence. Very rarely, ulceration is due to true hypersensitivity response to pyogenic infection or epidermophytosis elsewhere, and must be managed accordingly.

SUMMARY

Venous stasis is common both to varicose veins and to the post-phlebitic state. In the case of varicose veins, the responsible valve insufficiency is due to relative incompetence secondary to dilatation of the saphenous system; in phlebitis, the valves are destroyed in the deep veins, the communicating veins, and less often in the superficial veins.

The forces giving rise to venous stasis are hydrostatic pressure and muscle effort.

The rationale for surgical treatment is based upon the correction of venous reflux either by saphenous division alone, or in combination with stripping of the saphenous, or division of the communicating veins. Recurrence usually indicates that previous surgery has been incomplete.

Thrombophlebitis of varicose veins is best treated by immediate surgical correction of the varicose veins. Surgical correction of the reflux is similarly the basic treatment for varicose ulcer, but skin graft directly on the ulcer base, is an important adjunct.

REFERENCES

1. Edwards, J. E., and Edwards, E. A. The saphenous valves in varicose veins. Am. Heart J. 19:338, 1940.

2. Burwell, C. S. The placenta as a modified arteriovenous fistula, considered in relation to the circulatory adjustments to pregnancy. Am. J. Med. Sci. 195:1, 1938.

3. Edwards, E. A., and Edwards, J. E. The effect of thrombophlebitis on the venous valves. S. G. O. 65:310, 1937.

4. Kinmonth, J. B. Lymphangiography in man. Clin. Science **11**:13, 1952.

5. Terrier, F. and Alglave, P. La resection totale des saphenes dans le traitement des varices superficielles des membres inferieurs et de leurs complications. Rev. de Chir. **33**:865, 1906.

6. Ray, C. T. and Burch, G. Vascular responses in man to ligation of the inferior vena cava. Arch. Int. Med. **80**:587, 1947.

7. Chapman, E. M. and Asmussen, E. On the occurrence of dyspnea, dizziness and precordial distress occasioned by the pooling of blood in varicose veins. J. Clin. Invest. **21**:393, 1942.

8. Edwards, E. A. The treatment of varicose veins. Anatomical factors of ligation of the great saphenous vein. S.G.O. **59**:916, 1934.

9. Madelung. Ueber die Ausschalung cirsoider Varicen an den unteren Extremitaten. Verch. des Deutsch. Gesell. f. Chir. **13**:114, 1884.

10. Linton, R. R. The communicating veins of the lower leg and the operative technic for their ligation. Ann. Surg. **107**:582, 1938.

11. Edwards, E. A. Thrombophlebitis of varicose veins. S.G.O. **66**:236, 1938.

LA UREMIA EN EL DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES*

R. ARRILLAGA TORRENS, M.D.
Santurce, P. R.

La insuficiencia renal y el fracaso cardio-vascular coexisten a veces bajo condiciones, y por causas, muy distintas. A veces el proceso patológico se inicia en un órgano y repercute en el otro; otras veces es simultáneo en ambos. En la hipertensión esencial y la endocarditis bacteriana subaguda el proceso es primario en el sistema cardio-vascular, pero el riñón se complica en un número de casos y la uremia terminal no es rara. En ciertas afecciones renales, como la glomerulonefritis y el riñón poliquístico, se establece secundariamente un estado hipertensivo, y éste afecta el corazón. La amiloidosis primaria y el lupus eritematoso diseminado, así como la toxicidad de los compuestos sulfonamidos, son ejemplos de un tercer grupo de enfermedades en que una substancia extraña infiltra simultáneamente el riñón y el corazón, produciendo síntomas de ambos órganos. En el caso de síndrome de Kimmelstiel-Wilson la relación es más complicada; la degeneración vascular acelerada y precoz afecta las arterias del riñón y el miocardio, mientras la glomeruloesclerosis provoca hipertensión y ésta repercute en el corazón. En muchos casos el cuadro clínico será confuso, y muy difícil de decidir dónde está la lesión primaria y cuál es la secundaria.[6]

En el fracaso cardíaco (fracaso congestivo-venoso) el riñón está altamente afectado. Se han comprobado grandes cambios en la hemodinámica renal de pacientes descompensados; el flujo renal disminuye casi en proporción directa con la lesión cardíaca,[1] con una disminución concomitante en la filtración glomerular. En la mayor parte de los casos informados,[2] cuando el fracaso se alivia mediante compensación, el flujo renal mejora pero no vuelve a niveles normales. Esto parece deberse a la lesión cardíaca misma,[3,4] y no a alteraciones renales sobreañadidas. Estas anormalidades funcionales han sido vistas en la estenosis mitral antes de establecerse el fallo cardíaco.

Los estudios químicos y metabólicos han comprobado que en los casos en fallo cardíaco ocurre una retención del sodio y el agua. Esto se debe a factores renales fundamentales[5] en la patogenia de la descompensación. Algunos escritores han llegado incluso a darle a los factores renales una importancia preponderante en la discusión de este tema.

---

* Trabajo leído por su autor en la Asamblea Anual, Asociación Médica del Distrito Norte, Arecibo, P. R., 30 de septiembre de 1956.

Algunas veces, en clínica, es muy difícil decidir si un caso específico presenta fallo cardíaco, o fracaso renal, o una mezcla de ambas anomalías. Friedberg[7] ha señalado que la retención de sodio y agua en ausencia de lesión cardíaca puede simular el cuadro clínico del fallo cardíaco. Fisiológicamente el fallo cardíaco se define usualmente en términos de un débito cardíaco disminuído, insuficiente para las necesidades metabólicas al nivel celular en los tejidos. Pero en la práctica se reconoce por criterios clínicos, tales como disnea, ortopnea, ataques frecuentes de edema pulmonar, ingurgitación yugular, aumento en la tensión venosa, hepatomegalia, edema periférico, hidrotórax, ascitis, y ritmo de galope. Todos estos síntomas y signos pueden co-existir en un paciente renal sin fallo cardíaco. Por eso precisamente es tan difícil decidir si el edema en la glomerulonefritis aguda es de origen renal o cardíaco.[8]

A veces la insuficiencia tubular aguda[9] puede ser tan insidiosa que se confunde con el fallo cardíaco congestivo-venoso.[15]

En fallo congestivo-venoso usualmente hay oliguria con aumento en la gravedad específica de la orina, y una ligera albuminuria[14] de menos de 1 gm.% y no más de 1gm. al día, con presencia de algunas células epiteliales y algún cilindro granuloso en el sedimento; si el fallo es marcado, puede encontrarse una ligera retención uréica, con un nitrógeno uréico entre 20 y 40 mgms.%.[10] Si el nitrógeno residual es de más de 100 mgms.%, generalmente esto indica la coexistencia de enfermedad renal asociada, pero independiente del fallo cardíaco;[11] en tal caso, para distinguir los factores renales y cardíacos por separado, es aconsejable esperar hasta que se haya restablecido la compensación cardíaca. Las pruebas de concentración no tienen valor si el edema está cediendo.

Derow[6] recomienda que en los pacientes cardíacos la función renal se determine a base de la gravedad específica de la orina. Si la gravedad específica es de 1.026 o más, la oliguria, albuminaria o retención uréica presentes se deberán al fallo cardíaco; si existen alteraciones renales independientes del fallo cardíaco, la función renal por sí es aún suficiente; al restablecerse la compensación cardíaca en estos casos todos los hallazgos urinarics debidos al disturbio circulatorio desaparecerán, y si persiste alguna albuminuria esto indica la presencia de una nefropatía crónica con función renal normal. Si la gravedad específica está alrededor de 1.018 esto indica, que además del fallo cardíaco, existe una nefropatía con función renal disminuída. Si la gravedad específica es de 1.012 o menos, es indicio de una insuficiencia renal, y se deberá esperar que la retención uréica (fallo renal) persista aún después de restablecerse la compensación cardíaca.

En general, y a la luz de las escasas publicaciones sobre este

tema, parece que la retención uréica en el fallo cardíaco es mínima, excepto si coexiste una lesión renal agregada.[12]

Con estas ideas nos pareció útil revisar nuestros propios datos sobre la retención uréica, según se determina por una urea sanguínea elevada, o por el nitrógeno residual y la creatinina, en el curso de la decompensación cardíaca. Con el consejo y asesoramiento del Maestro don Salvador Aceves y la cooperación del Profesor Isaac Costero, nos fué posible en 1952 a 1954 revisar estos datos en 1,005 pacientes cardio-vasculares consecutivos que fueron autopsiados en el Instituto Nacional de Cardiología de México.

Este es pues un estudio de enfermedad circulatoria avanzada, en su etapa final. Algunos casos estuvieron hospitalizados durante 6 meses; otros por sólo varios días. Estos datos, por lo tanto, no son representativos de todo el curso de las cardiopatías, sino de su peor fase.

Todos ellos fueron estudiados a fondo desde un punto de vista clínico, y luego se practicaron autopsias completas; la mayor parte de ellos, con anterioridad a su ingreso final, habían sido vistos en Consulta Externa y aunque no todos tenían estudios de química de sangre, en la mayor parte de ellos sí se hicieron estos estudios en más de una ocasión. De manera que aunque el grupo de casos no sea el ideal para estudio de la función renal en la etapa final del fallo cardíaco, puesto que en vida no fueron estudiados con este fin en mente, sino más bien desde el punto de vista general de una buena atención médica, en cambio representa una serie grande de pacientes bien estudiados y con diagnósticos corroborados por la autopsia, y podría arrojar luz sobre el tema que nos interesa.

Usamos los términos "insuficiencia renal" y "uremia" como sinónimos, y con ellos denotamos el estado clínico de aumento en los valores sanguíneos de la urea, el nitrógeno residual y la creatinina en pacientes gravemente enfermos con evidencia clínica de anormalidad renal. No se incluyen bajo estos términos, en el presente estudio, los casos de elevación en la tasa de estos compuestos cuando se debe a deshidratación, hemorragia masiva o embolia pulmonar, o cuando fué un fenómeno transitorio.

DATOS

De los 1,005 casos de muertes por trastornos circulatorios, 94 padecieron de insuficiencia renal con uremia, y 83 murieron directamente del fallo renal; los otros 11 casos sólo presentaron grados intermedios de insuficiencia renal, y murieron de otras complicaciones. La Gráfica Núm. 1 muestra la distribución de los casos de uremia según su causa.

GRAFICA NUM. 1

Casos	Etiología	Casos de Uremia	Porciento
48	Hipertensión secundaria a Glomerulonefritis crónica	47	97.9%
59	Hipertensión esencial	35	59.3%
64	Cardioangioesclerosis	10	15.6%
91	Luéticos	2	2.2%
48	Cor Pulmonale Crónico	0	0
84	Endocarditis Bacteriana SubAguda	0	0
563	Fiebre Reumática	0	0
31	Congénitos	0	0
17	Otras	0	0
1005	Total	94	9.3%

DISCUSION

La insuficiencia renal aparece en el 9.3% de los cardíacos en fase terminal; su frecuencia varía notablemente según las diferentes causas etiológicas de las enfermedades cardio-vasculares.

No se la observó en ningún caso de endomiocarditis reumática, de **Cor Pulmonale** crónico, o de cardiopatía congénita.

Se declaró la uremia en aquellos casos en los que, además de la lesión cardíaca, existió una lesión anatómica renal agregada. De los 94 casos de uremia, 82 fueron en hipertensos: 47 con hipertensión secundaria a una glomerulonefritis crónica, y 35 con hipertensión esencial y lesión renal agregada por nefroesclerosis. Nótese que la frecuencia de la uremia fué mayor cuando la lesión primaria era renal y la hipertensión fué secundaria. Cuando la lesión renal es primaria, la uremia es más frecuente, más grave, y se manifiesta a más temprana edad. En esta serie el promedio de la edad al tiempo del deceso fué de sólo 25 años en los casos de hipertensión por glomerulonefritis crónica, y de 42 años los hipertensos esenciales. De los 47 casos de glomerulonefritis que murieron por uremia, sólo tres eran mayores de 40 años, y el mayor sólo contaba 46 años.

Unicamente en 10 de los 64 casos de cardioangioesclerosis se observó la insuficiencia renal, y en sólo 6 casos fué ésta de importancia. De los 6 casos citados por lo menos 4 mostraron el síndrome de Kimmelstiel-Wilson en diabéticos; en los otros dos casos no hubo glicosuria, y no se hicieron estudios de tolerancia a la glucosa. Esta omisión es de lamentarse. El síndrome de Kimmelstiel-Wilson no siempre puede diagnosticarse con sólo estu-

dios de la orina, debido a que a veces la enfermedad renal aumenta los dinteles renales de la glucosa, de modo que aún con un nivel muy alto de glucosa en la sangre la orina puede no contener glucosa. Es posible, por lo tanto, que estos otros 2 casos hayan sido también en diabéticos. En este grupo la edad es de gran importancia para el diagnóstico. Todos nuestros 10 casos con retención uréica fueron mayores de los 60 años.

Es interesante, y muy distinto a la opinión prevaleciente en la literatura médica, que ninguno de nuestros 84 casos de Endocarditis bacteriana subaguda desarrollara insuficiencia renal. En ninguno de nuestros casos fué la uremia la causa de la muerte. Este grupo de pacientes era de casos muy agudos, muy enfermos, muy tóxicos, muchos de ellos con una alimentación muy defectuosa, y con una evolución clínica muy rápida. Muchos eran reumáticos viejos, ya debilitados por su prolongada enfermedad. Es posible que todos estos factores en conjunto determinen una evolución precoz, sin tiempo para el establecimiento de lesiones renales de importancia. Otro factor importante, como veremos en párrafo aparte, que altera el cuadro clínico en la endocarditis bacteriana subaguda, en el sentido de evitar la insuficiencia renal, es el moderno tratamiento penicilínico. Pero es justo aclarar que no todos nuestros 84 casos tuvieron estudios completos de química de sangre. La mayoría sí los tuvo, sin revelar en ningún caso retención azoada. A otros casos no se les hicieron estas pruebas porque el cuadro clínico nunca condujo a la menor sospecha de esa posibilidad. Esta opinión clínica parece a posteriori, justificada desde el punto de vista de los hallazgos **post-mórtem**. En los 84 casos la causa de la muerte pareció clara a la luz de las alteraciones descubiertas sin que en ninguno de ellos fuera necesario pensar en la posibilidad de un fracaso renal como causa contribuyente.

De estos 84 casos, 60 tuvieron fenómenos tromboembólicos graves, 39 murieron con edema pulmonar agudo, 10 con hemorragias gastro-intestinales masivas, y en 46 casos el patólogo pudo mostrar una miocarditis aguda aún macroscópicamente. En muchos de estos casos, si hubiese habido una ligera retención azoada ésta hubiese sido debida a causas extrarenales. Pudo, en algún que otro caso, pasar desapercibida alguna ligera retención azoada, pero no cabe duda que en las autopsias se comprobó que ninguno había muerto de uremia sino de otras causas.

Como tanto se ha escrito sobre el tema de la uremia en la endocarditis bacteriana subaguda, vale la pena señalar algunos datos recientes sobre este tema. Spain y King[13] estudiaron la incidencia de casos con uremia en dos grupos distintos de pacientes con endocarditis bacteriana subaguda, un grupo sin tratamiento de antibióticos, y el otro que había recibido penicilina. Ellos in-

formaron 9 casos de muerte por uremia entre 52 pacientes que no recibieron antibióticos; en cambio, en el grupo de 25 casos tratados con penicilina, no ocurrió ninguna muerte por uremia, ni ninguno mostró insuficiencia renal, independiente de si el tratamiento cura o no la endocarditis. Esta parece ser la opinión prevaleciente. Los trabajos que mencionan con énfasis la uremia en la endocarditis son de tiempos anteriores al uso generalizado de la penicilina; con el uso de este poderoso antibiótico el cuadro ha variado enteramente. Esta es, quizá, la razón por la que ninguno de nuestros 84 casos murió con insuficiencia renal, ya que todos habían recibido antibióticos.

Es interesante especular sobre por qué el tratamiento con penicilina, aunque no sea suficiente para eliminar la infección en las válvulas, es suficiente para impedir el desarrollo de la insuficiencia renal. El paciente puede morir a pesar de la penicilina, pero ya no muere en uremia. Esta es la fascinante disyuntiva. Por vía de ejercicio mental, y sin evidencia directa en qué apoyarla, se nos ocurre una posible explicación. La endocarditis bacteriana subaguda produce principalmente dos lesiones renales: la lesión focal, tal vez embólica según criterio antiguo, que no causa insuficiencia renal ordinariamente, y una lesión difusa, indistinta de la lesión de glomerulonefritis, que es la responsable de la gran mayoría de los casos con uremia. Los gérmenes responsables del estado que culmina en glomerulonefritis son ciertas razas específicas del estreptococo las cuales tienen el poder de manufacturar una toxina nefrotóxica. Estos no son los gérmenes envueltos en la infección de las válvulas, y por el contrario son usualmente de localización tonsilar. Es posible que una dosis de penicilina, insuficiente para eradicar la infección de otro germen en las válvulas de un caso de endocarditis bacteriana subaguda, sea en cambio suficiente para eliminar un foco de gérmenes nefrotóxicos en las amígdalas. Si esta fuese la explicación del fenómeno que hemos señalado, habría que concluir que la lesión renal difusa tan importante en la discusión de esta cardiopatía, no se debe al efecto directo de los gérmenes invasores del endocardio valvular, sino a otras infecciones agregadas.

La única cardiopatía adicional en que ocasionalmente se desarrolló insuficiencia renal fué la luética. De 91 casos, 2 murieron por uremia. En uno de ellos la autopsia reveló que padecía, además de sífilis, de una glomerulonefritis subaguda, la cual y no la cardiopatía, fué la causa de la insuficiencia renal. Podríamos pues eliminar este caso, ya que la uremia no estuvo asociada a la cardiopatía en modo alguno. En el otro caso la necropsia reveló nefrosis amiloidósica secundaria a la sífilis.

Este estudio revela que un grado importante de insuficiencia

renal sólo se manifiesta asociada al fracaso cardíaco cuando en el riñón existen alteraciones anatómicas avanzadas. Todos los casos con insuficiencia renal mostraron nefroesclerosis benigna o maligna, glomerulonefritis crónica, glomeruloesclerosis diabética, pielonefritis crónica, riñón poliquístico, o alteraciones arterioescleróticas renales muy avanzadas. Ningún caso con insuficiencia renal de importancia mostró lesiones renales pequeñas.

CONCLUSIONES

1. En el fracaso cardíaco congestivo-venoso es frecuente la albuminuria, con alteraciones urinarias de menor importancia.

2. La insuficiencia renal grave complica las cardiopatías solamente cuando además de la lesión cardíaca coexiste una lesión renal de importancia.

3. La uremia sobreviene frecuentemente en la fase terminal de los hipertensos, y es más frecuente cuando la hipertensión es secundaria a una nefropatía crónica (glomerulonefritis crónica, pielonefritis crónica, riñón poliquístico, o glomeruloesclerosis del tipo de Kimmelstiel-Wilson); pero es frecuente también en la hipertensión esencial, tanto benigna como maligna.

4. La uremia es menos frecuente en la cardioangioesclerosis; en estos casos es más frecuente si coexiste diabetes; entonces se presenta como el síndrome de Kimmelstiel-Wilson. Por lo tanto, en todo arterioesclerótico en descompensación cardíaca que presente signos de uremia se deberá excluir la diabetes con un análisis sanguíneo. La mera ausencia de glucosuria no elimina la posibilidad de la diabetes en estos casos. De nuestros 6 pacientes con cardioangioesclerosis que murieron en estado de uremia, 4 eran diabéticos, y en los otros 2 hubo cierta duda sobre si los estudios para excluir diabetes fueron suficientes a ese efecto.

5. La uremia puede también señalar la fase final de una cardiopatía luética, pero en ese caso será debida a la nefrosis amiloidósica, a su vez secundaria a la sífilis.

6. Algunos trabajos médicos dan la impresión de que la insuficiencia renal es frecuente en la fase terminal de la endocarditis bacteriana subaguda. Sin embargo, ninguno de nuestros 84 casos murió de uremia. En todos los casos la autopsia reveló que la muerte se debió a otras complicaciones. Es posible que en algunos de ellos pasaran desapercibidos grados menores de insuficiencia renal, pero podemos asegurar que ninguno mostró una insuficiencia renal grave. Hemos discutido las posibles explicaciones de esta divergencia entre nuestros casos y los informados en otras series, y sugerimos que el moderno tratamiento penicilínico puede ser la causa de que ya no se desarrolle uremia en la endocarditis

bacteriana subaguda. El posible mecanismo de este cambio se discute en detalle.

7. La insuficiencia renal ocurre a una edad más temprana, y es más grave si la lesión renal es primaria.

8. La edad parece ser de gran ayuda en el diagnóstico diferencial de pacientes cardio-vasculares con insuficiencia renal. Cuando la nefropatía es primaria, como en los pacientes con hipertensión secundaria a glomerulonefritis crónica, el promedio de edad al tiempo de muerte es alrededor de los 25 años; en los pacientes con hipertensión esencial es alrededor de 40 años; y en los cardioangioescleróticos, alrededor de 60 años.

9. Citamos los estudios de Derow, quien sugiere el uso de la gravedad específica de la orina para clasificar la función renal en los pacientes con fallo cardíaco.

SUMMARY

A study is presented of the incidence of renal insufficiency (uremia) in late cardiac failure, as seen in 1,005 consecutive cases that came to autopsy. Out of 1,005 cases 94 developed renal insufficiency, and 83 of these died in frank uremia. The incidence of uremia varies markedly in the different etiological forms of heart disease. It was not seen in any case of rheumatic or congenital heart disease. It was not seen in any case of chronic **cor pulmonale**. It was seen only in those cases where besides the cardiac lesion there was anatomical evidence of definite and separate renal involvement. Out of the 94 cases with renal insufficiency, 82 had hypertensive heart disease: 47 (out of 48) in hypertensives secondary to chronic renal disease (glomerulonephritis, pyelonephritis or polycystic renal disease), and 35 (out of 59) in essential hypertensives with added benign or malignant nephrosclerosis. Uremia is less frequent in arteriosclerotic heart disease: as in our series of 64 cases only 10 had some renal insufficiency and only 6 died from it; of these 6 uremics 4 at least had diabetes mellitus and presented the syndrome of Kimmelstiel-Wilson. Uremia may be seen in luetic heart disease due to associated amyloid nephrosis caused by syphilis. None of our 84 patients with subacute bacterial endocarditis died in uremia. The evidence and nature of the data on this aspect is discussed. In older days uremia was regarded as a frequent complication in subacute bacterial endocarditis; this does not seem to be the case since the introduction of penicillin. The problem is considered at length.

Our data shows that renal insufficiency occurs at an earlier age and is more severe if the renal lesion is primary. Age seems to have considerable diagnostic importance. If the renal disease

is primary, as in the case of hypertensive heart disease secondary to hypertension caused by chronic glomerulonephritis, the average age at the time of death was 25 years; among cases with essential hypertension the average age seemed to be 40; among arteriosclerotic heart disease with uremia it was around 60.

We discuss Derow's suggestion that the specific gravity of the urine be used as a criteria of renal function in patients with congestive heart failure.

BIBLIOGRAFIA

1. Werko, Lars., Ek, Jan., Varnauskas, Edvardas., Bucht, Harje, Thomason,. Bengt., y Eliasch, Harald: The relationship between renal blood flow, glomerular filtration rate and sodium excretion, cardiac output and pulmonary and systemic blood pressure in various heart disorders. Am. Heart J. **49**:823, 1955.

2. Eichna, L. W., Farber, S. J., Berger, A. R., Earle, D. P., Rader, B., Pellegrino, E., Albert, R.E., Alexander, D. J., Taube, H., y Youngwirth; S.: Cardiovascular dynamics, blood volumes, renal functions and electrolyte excretion in the same patients during congestive heart failure and after recovery of cardiac compensation. Circulation, **7**:674, 1953.

3. Werko, L., Ek, J., Bucht, H., y Eliasch, H.: Correlation between renal hemodynamics, cardiac output and right heart pressures in mitral valvular disease. Scandinav. J. Clin. & Lab. Invest. **4**:15, 1952.

4. Werko, L., Varnauskas, E., Eliasch, H., Ek; J., Butch, H., Thomasson, B., y Bergstrom, J.: Studies in the renal circulation and renal function in Mitral Valvular Disease. I. Effect of exercise. Circulation, **9**:687, 1954.

5. Youmans, W. B.: Renal function in congestive heart failure. Ann. Int. Med. **41**:739, 1954.

6. Derow, H. A.: The heart in renal disease. Circulation, **10**:114, 1954.

7. Friedberg, C. K.: Congestive heart failure of renal origin: Pathogenesis and treatment in four cases of carbon tetrachloride nephrosis. Am. J. Med. **9**:164, 1950.

8. Peters, J. P.: Edema of acute nephritis. Am. J. Med., **14**:448, 1953.

9. Van Slyke, Donald D.: Renal tubular failure of shock and nephritis. Ann. Int. Med., **41**:709, 1954.

10. Friedberg, C. K.: Diseases of the Heart. W. B. Saunders & Co. Philadelphia, 1949. pp. 77-78.

11. Stroud, William D.: Diagnosis and Treatment of Cardio-Vascular Diseases. F. A. Davis and Co. Philadelphia 1950. Vol. II. pp 1090-1091.

12. Peters, J. P. and Van Slyke, Donal D.: Quantitative Clinical Chemistry The Wm. and Wilkins Co. Baltimore 1932. Vol. I. pp 300.

13. Spain, D.M. and King, D. W.: The effect of penicillin on the renal lesions of subacute bacterial endocarditis. Ann. Int. Med., **36**:1086, 1952.

14. Race, George A., Scheifley, Charles H., y Edwards, Jesse E.; Albuminuria in congestive heart failure. Circulation. **13**:328, 1956.

15. Arrillaga Torrens, Rafael., La Insuficiencia Tubular Aguda; Aspectos Clínicos. Bol. Asoc. Med. de P. R., en prensa.

MANAGEMENT OF FACIAL FRACTURES

HERMAN COLBERG, M.D.
Santurce, P R.

Fractures of the mandible, zygomaticomalar compound and maxilla are treated by various surgical specialists, depending on the community or upon the hospital to which they are admitted. Depending upon the region, we find that general surgeons, orthopedic surgeons, plastic surgeons, dental surgeons and otolaryngologists may manage fascial fractures.

Numerous apparatus and a variety of techniques have been devised to treat jaw fractures. Dental splints, Kirschner wires, plaster head caps, and external pin fixation, are among the apparatus used at one time or another. Indications for open reduction and management of teeth in the line of fracture has been discussed for many years. Because of the diversity of methods recommended, it seems worthwhile to record some basic principles in the management of these fractures. The main objective of the surgeon is to restore form and function. Restoration of form is important to maintain normal, esthetic facial appearance. Mastication, respiration, speech and deglutition, are the primary functions to be restored. Proper dental occlusion is of paramount importance for form and function.

Fractures passing through the alveoli of teeth are compounded into the mouth and the involved teeth devitalized by the trauma. The combination of a compounded fracture line and a devitalized organ predisposes to infection and bony sequestration. Before antibiotics, this was a serious problem. Nowadays with modern antibiotics is perfectly safe to retain a tooth in the line of fracture, if essential to immobilization, or if its removal tends to displace the fracture. With the help of antibiotics, teeth may be retained in the line of fracture until firm union has taken place.

Mandibular fractures — Intermaxillary fixation—is perhaps the ideal method of treating fractures of the mandible involving its tooth bearing portion, when there is adequate occluding dentition. Ivy loops, Stout continuous wiring and contoured arch bars with elastic traction are among the best known techniques for this purpose. This method is also useful as an adjunct to internal fixation when the fracture line is behind the last tooth in position.

Open reduction and internal fixation — This method of interosseous wiring is used when there is inadequate dentition for intermaxillary fixation, in some fractures of the symphysis which tend to displace, and when the line of fracture is behind the last

mandibular tooth. It is also indicated sometimes for fractures in children, whose decidious dentition is inadequate for intra-oral wiring. In placing the incision care should be taken not to injure the mandibular branch of the facial nerve. Two holes are made on each side of the fracture line below the mandibular canal; and the only periosteum reflected is that to permit exposure for the drill holes. Heavy stainless steel wire is passed through the holes, the fracture reduced, and then the wires twisted tight to maintain reduction. The wound is closed without drainage.

Circumferential wiring — This method is very useful in reducing fractures of the adentulous mandible. The patient's intact lower denture is used. Four or more stainless steel wires are carried around the lower border of the mandible, hugging the buccal border and lingual arch of the bone. With the denture over the alveolar ridge, the wires are tightened over the denture, thus acting as a splint. By using the maxillary denture in the same way, this method is re-inforced. Fixation is maintained for six weeks. The patient receives antibiotics for the first week, and dental hygiene is stressed during the entire period. Strict orders are given before leaving the hospital as a liquid diet is to be carried for the six weeks period. During the period of fixation, the patients are seen often, sometimes several times a week. At the end of the six weeks period, X-rays may show little evidence of callus but firm clinical union is generally present.

Fractures of the mandibular condyle — Fractures of the neck of the mandibular condyle deserves separate consideration. When the fracture is unilateral, three weeks of intermaxillary fixation is all that is needed. At the end of three weeks, X-rays may demonstrate displacement and misalignment of fragments. In spite of this, good functional and cosmetic end results are obtained. Bilateral condylar fractures result in loss of ramus height and open bite anteriorly. Open reduction and interosseus fixation on one side is done in these cases.

Non-union of fractures — Persistent infection and extensive loss of substance are the principal cause of non-unions. Grafts of iliac bone are used in these cases after infection and inflammatory reaction have subsided.

Maxillary fractures — Segmental maxillary fractures can properly be treated by intermaxillary fixation when there are adequate occluding teeth. The unfractured maxillary segment establishes position and fixation and the mandible splints the free segment (Fig. 1). In complete, transverse maxillary fractures, orbital rim interosseous wiring is added to intermaxillary fixation. The interosseous wiring provides stability to the fractures segment, by

fixing it above to the most stable cephalad bone; while the intermaxillary wiring establishes intermaxillary occlusion (Fig. 2).

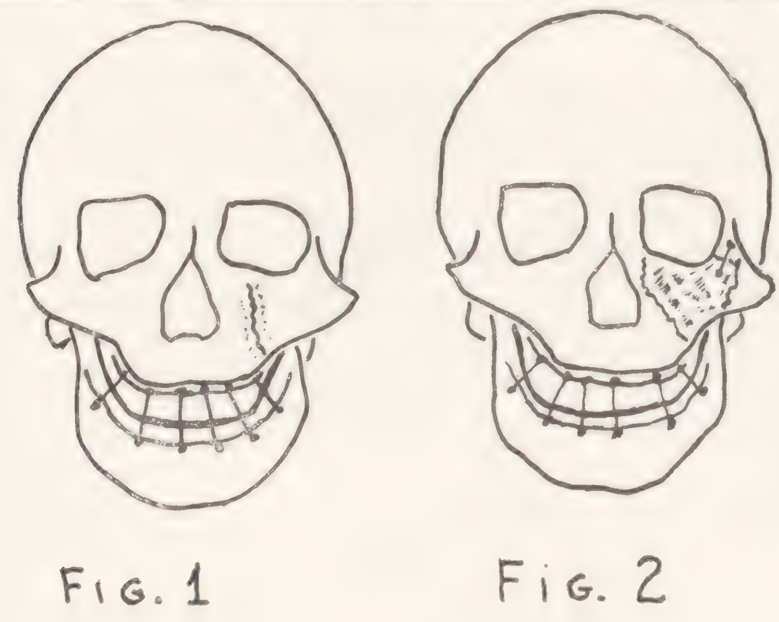


Fig. 1 Fig. 2

In fractures that involves orbital floor, lateral orbital margin, and malar bone, open reduction and interosseous wiring is the method of choice in my opinion. Accurate reduction under direct vision is obtained only by this method.

Comminuted fractures of antral wall and orbital floor are usually associated with depressed malar fractures. These are best treated by open operative procedure through the canine fossa, approach similar to the Caldwell-Luc antrotomy. Comminuted free bone fragments and blood clots may be removed from the maxillary sinus this way. The fractures are reduced by pressure with elevators and blunt instruments. Aureomycin gauze packing is used to maintain fracture position. One end of the pack is brought into the nose through a large naso-antral window. The incision is closed by suturing. The packing may be left in place from ten to fourteen days without adverse effect.

Fractures of the Zygomatic Arch — Fractures of the zygomatic arch alone are reduced by the temporal approach or Gillies method, as often called. The incision for this method is made inside the hairline in the temporal scalp. A long, angulated elevator with a flat blade is introduced under the temporal fascia and carried beneath the zygomatic arch to lift it into position. No immobilization is usually needed.

MOBILIZATION OF THE STAPES, A TECHNIQUE FOR THE SURGICAL TREATMENT OF OTOSCLEROSIS

JULIO T. NOGUERA, M.D.
San Juan, P. R.

To better understand the mechanics by which otosclerosis produces deafness, and the surgical approaches to this condition, we will briefly review the pertinent anatomy and physiology of hearing.

The middle ear is covered by the tympanic membrane which receives the sound vibrations. The vibrations of this membrane are transmitted through a chain of three small bones, the malleus, incus, and stapes, which covers the oval window, to the perilymph surrounding the delicate inner ear.

The footp'ate of the stapes is attached to the margins of the oval window by a thin elastic membrane except at its posterior aspect where the membranes is thick and inelastic, thus forming a hinge, as it were, on which the stapes moves. When vibrations reach this bone, it vibrates on the hinge in and out thus transmitting the vibrations to the perilymphatic fluid of the inner ear.

As we all know, if we submerge the head in water, sounds produced in the air reach us very faintly. This is due to the great loss of energy by sound in passing from a less dense medium, air, to a much denser and inelastic one, water. The same thing would occur in our ear, where the inner ear is surrounded by liquid, if we did not have a mechanism to compensate for that loss of energy. This is very efficiently done by the chain of ossicles. In order to hear normally, it is therefore necessary that this impedance matching mechanism be intact. If sound had to bypass it to reach the inner ear, a loss of between 20 to 60 decibels would occur.

In otosclerosis, areas of vascularization develop in the bony capsule of the inner ear with absorption of the normal bone and replacement by abnormal irregular spongy bone. When this process occurs near the margin of the oval window it may encroach upon the stapes, fixing it and by preventing its free vibrations produces deafness. Unfortunately this occurs with greater frequency at the anterior portion of the oval window where the movement of the stapes is greater and therefore the locking is more effective.[1] Where fixation becomes complete the hearing impairment is considerable and these unfortunate patients have real difficulty in social intercourse.

The etiology of otosclerosis we do not know. Numerous theories have been proposed, but none has been sustained by either clinical or experimental evidence. We know that this condition

is more frequent in females, in a ratio of about 2 to 1. We also know that pregnancy may increase the hearing loss, although this factor has been markedly overestimated.[3,3,4] Careful recent studies support the conclusion that no longer is pregnancy contraindicated in otosclerosis. Now that we have improved markedly the results of treatment of middle ear infections, otosclerosis is rapidly becoming the greatest cause of deafness in young adults in the United States.

Theoretically the problem could be tackled in two ways. One would be by removing or fracturing the abnormal bone binding down the stapes and thus restoring its free mobility. This would be the ideal solution as it would restore physiological hearing. Another approach would be to bypass the fixed stapes by opening a new window or fenestra into the inner ear thus allowing sound to enter directly without the benefit of the impedance matching mechanism and would of necessity go with a moderate deficit in hearing.

Since the last century surgeons have attempted to correct deafness due to stapedial fixation. On reviewing the literature we were surprised to find that attempts at direct mobilization of the stapes were done as early as 1876 in Europe.[5] This approach was a total failure at that time and abandoned. It was about 60 years later that a Frenchman, Sourdille, designed a practical fenestration operation to offer sound a direct avenue to the inner ear. This technique was later modified and improved by Lempert and others to the present day fenestration operation.

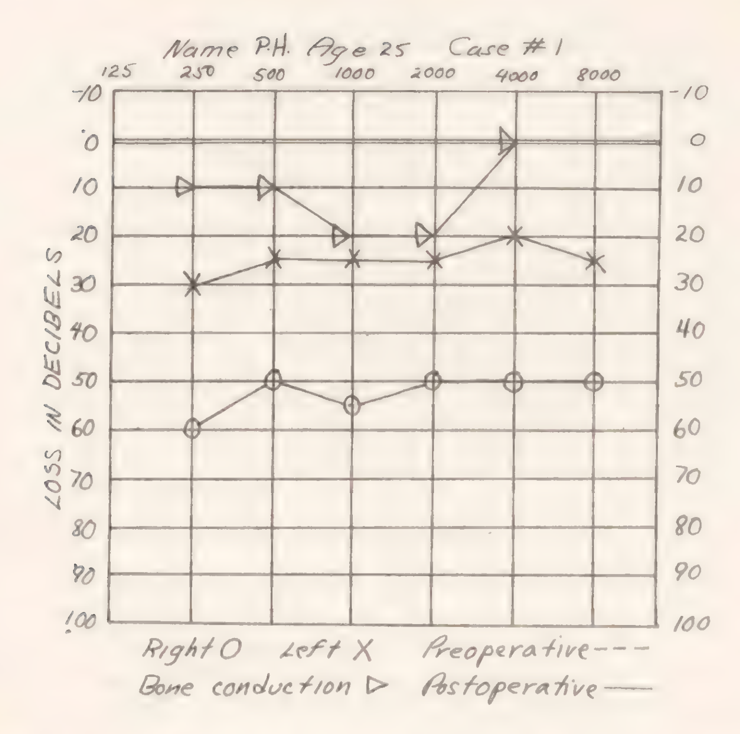
The interest in the direct approach to restore free mobility to the stapes without otherwise altering the ear was reawakened in 1953 by Samuel Rosen[6], from New York. Because of theoretical objections that time has proven not valid, his claims were received skeptically at first, but today they are receiving wide acceptance. The present technique consists in anesthetizing the external auditory canal with 1 or 2 cc of 2% procaine to which adrenaline has been added for hemostasis. With proper illumination from a headlight and a 2½ magnifying Zeiss loupe, an incision is made from 12 o'clock to 6 o'clock in the canal about 1 cm from the tympanic membrane. The skin is elevated down to the drum and the middle ear exposed by reflecting forwards the canal skin together with the posterior half of the tympanic membrane. When this is done several structures are visualized: Superiorly and posteriorly we see the lenticular process of the incus sitting on the head of the stapes, the stapedius muscle tendon, and sometimes the chorda tympanic nerve. Occasionally it may be necessary to curette the bone at the very margin of the annulus tympanicus, in its superior posterior portion, to get proper exposure of these structures. With a fine probe the fixation of the stapes is tested. Sometimes just this

procedure is enough to loosen it. If the stapes is found fixed, a specially designed retractor or mobilizer is placed against the neck of the stapes, just below the incudostapedial joint, and pulsating pressure exerted in the direction of the pull of the stapedius muscle, being guided by the tendon of this muscle. Rosen found that this tiny bone can stand pressure, in the proper direction, up to 400 grams, or almost one pound. If the stapes is mobilized there is a sudden peculiar sensation, and when the ossicle is tested it is found to move freely. At this time, if the procedure has been successsful, there is usually a dramatic moment in the operating room as the patient hears again familiar sounds that he had not heard for years. The tympanic membrane and skin flap are replaced, covered with nylon strips and lightly packed with cotton. Sometimes, on attempting the mobilization, the crurae of the stapes will fracture, or the incudostapedial joint may dislocate, with no hearing improvement. In these cases direct mobilization of the footplate of the stapes can be attempted by inserting a fine probe between the margin of the oval window and the stapes with surprising results, but there are no statistical figures accumulated yet on this newer development.[7]

For the procedure the patient is hospitalized the same day of the operation and discharged the next day on oral antibiotics. With proper preoperative sterilization of the field the morbidity is nil. In the combined experience of several surgeons amounting to 1091 cases, complications amounted to 1.6% consisting of persistent infection, perforation of the tympanic membrane or persistent vertigo.[8] The percentage of successes, and by this I mean obtaining normal hearing or a residual loss smaller than 30 decibels so that conversation can be heard without difficulty, has been between 30 to 50% in the published reports. This we should compare with 80% success in the fenestration operation in well experienced hands, but no matter how successful a fenestration is, a deficit of around 20 decibels remains, plus 7 to 10 days hospitalization, plus a very prolonged course of postoperative treatments, as only very few of the operative cavities will heal within the first 2 months. And lastly, if mobilization fails, a fenestration can always be performed.

The following are six cases that have been operated in the last year:

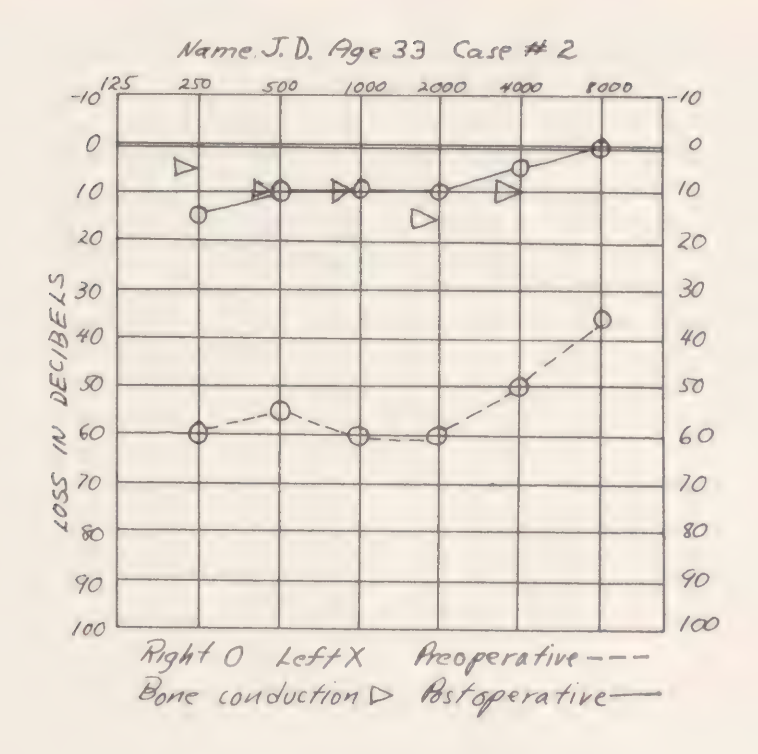
Case #1. Mrs. P. H., a young housewife, showed a considerable loss in the right ear. She had had a fenestration on the left, considered successful, but yet showing a persistent loss of 25 decibels. Mobilization was attempted on the right, but the crurae fractured, without improvement. It should be pointed out that in these cases

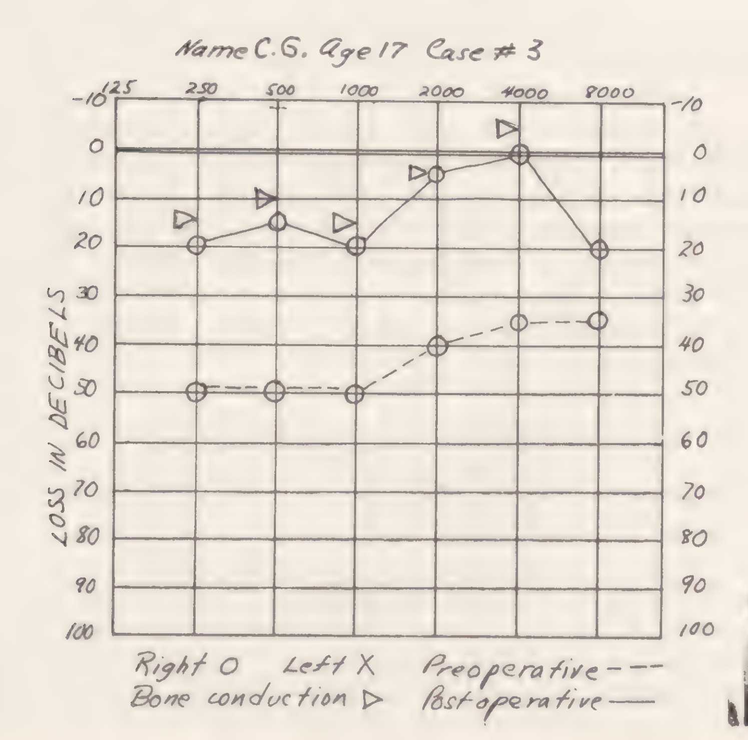


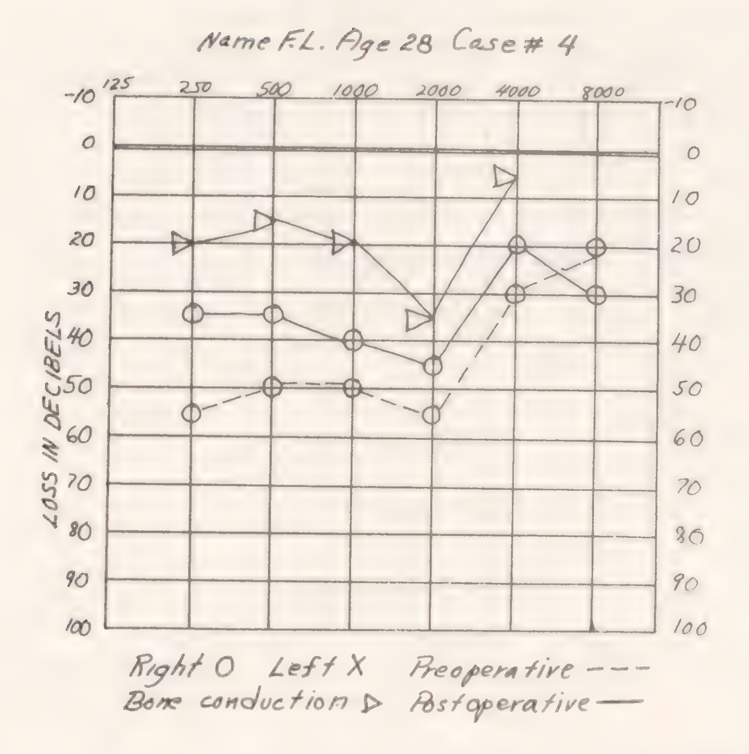
when the crurae fracture hearing does not get worse, as the stapes is already well fixed.

Case #2. Mrs. J. D., also showed a 60 decibel loss for the conversational frequencies. The left ear, not shown, had a loss of about 30 decibels. Mobilization was successfuly performed and the postoperative audiogram can be considered normal. Shortly there after, her husband was transferred to Panama and she could not have her left ear operated on. Eight months later the patient sent us a check-up audiogram taken in Panama and her hearing was as good as when she left.

Case #3. Mr. C. G., our youngest patient, age 17 years, had had severe difficulty in hearing, getting progressively worse for the last two years. He attends high school, and in spite of sitting in the front row to be able to hear the teacher, his schoolwork was below average. The preoperative audiogram shows a loss of 50 decibels in the conversational frequencies. The postoperative audiogram closely follows bone conduction, indicating that he had had the maximum obtainable improvement. Now he is doing much better schoolwork and can hear the teacher in any location in the room.


Name J. D. Age 33 Case # 2
125
250
500
1000
2000
4000
8000
-10
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
LOSS IN DECIBELS
Right O Left X Preoperative ---
Bone conduction ▷ Postoperative ——

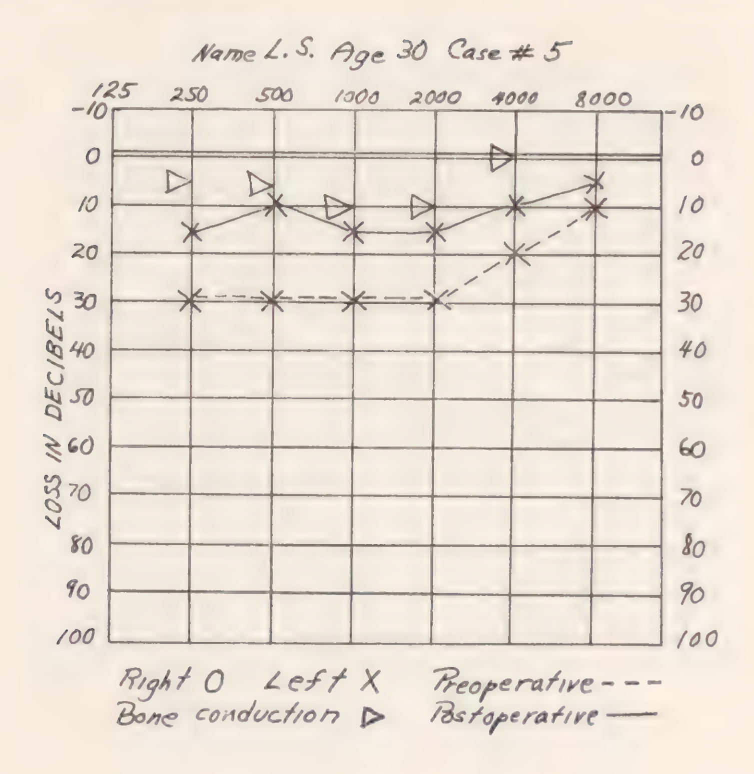

Name C. G. Age 17 Case # 3
125
250
500
1000
2000
4000
8000
-10
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
LOSS IN DECIBELS
Right O Left X Preoperative ---
Bone conduction ▷ Postoperative ——

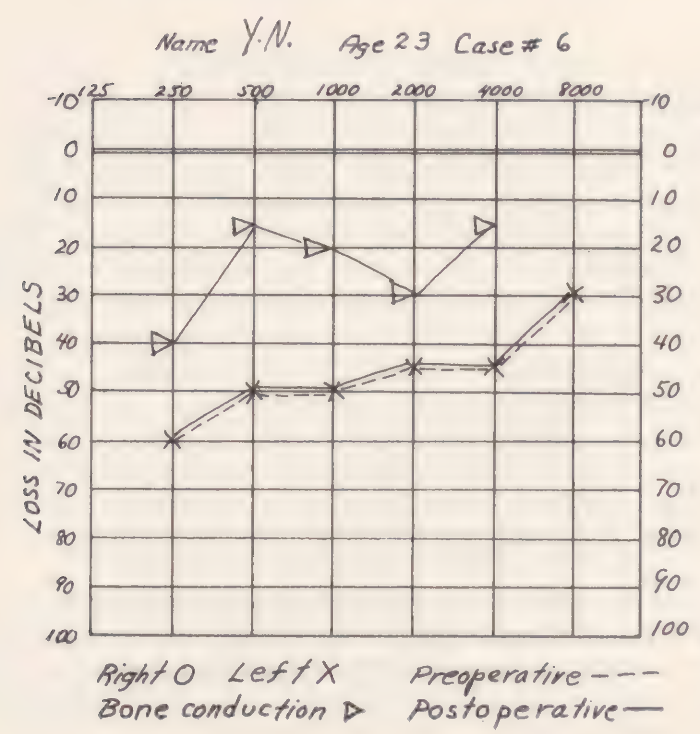


Case #4. Mr. F. L. Had to constantly wear a hearing aid on the right ear. As on the left ear, deafness is of mixed nerve and conductive type as demonstrated by depressed bone conduction. He would have been a poor candidate for fenestration, yet with mobilization he obtained enough improvement that he is able to dispense with the hearing aid except for special occasions when he does not want to miss a single word. In these occasions, having to use a lesser volume in his aid, words are heard with greater clarity.

Case #5. Mrs. L. S. had difficulty in hearing only while in groups or at church because her loss was at about the critical level of 30 decibels. Mobilization restored her hearing practically to normal level. In this case fenestration was not indicated, as the gain would have been so small as not to warrant this procedure. Mobilization of the stapes gave her an excellent result.

Case #6. Mrs. Y. N. had an attempted mobilization with fracture of the crurae. The post operative audiogram coincided perfectly with the preoperative one, thus again demonstrating what was previously stated that hearing does not get worse in these cases because the stapes is already well fixed.


Name L.S. Age 30 Case # 5
125
250
500
1000
2000
4000
8000
-10
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
LOSS IN DECIBELS
Right O Left X
Bone conduction ▷
Preoperative - - -
Postoperative ——


Name Y.N. Age 23 Case # 6
125
250
500
1000
2000
4000
8000
-10
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
LOSS IN DECIBELS
Right O Left X
Bone conduction ▷
Preoperative - - -
Postoperative ——

In six cases we have had three excellent results, one good result and not improvement in two. There were no complications, and all cases have sustained the original improvement anywhere from 9 to 2 months. Cases operated within the last two months are not being reported. Although the number is not statistically significant, this is the usual proportion that is being reported in the literature. Because an attempted mobilization in no way contraindicated an eventual fenestration, and because of the superior results in the successsful cases, it is the concensus of opinion at present that this should be the first procedure before considering fenestration.[8]

SUMMARY

1. The anatomy and physiology of hearing both in the normal and in otosclerosis are briefly reviewed.

2. The technique of transtympanic mobilization of the stapes is presented.

3. Six cases are presented, three with excellent results, one good, and two without improvement.

4 It is concluded that this procedurce should be attempted first, and in the event of failure, fenestration can be done.

REFERENCES

1. Nylen, B.: Histopathological Investigation of the Localization, Number, Activity and Extent of Otosclerotic Foci. Upsula lakaref forh **54**: 1, 1949.

2. Brunner, H.: Otosclerosis. Laryngoscope **53**: 736-742, 1943.

3. Shambaugh, George E. and Cutler, M. H. Chronic Progressive Deafness, Including Otosclerosis and Diseases of the Inner Ear AMA Arch. of Otolaryng. **41**: 147-154, 1945.

4. Smith, H. W. Effect of Pregnancy on Otosclerosis AMA Arch of Otolaryng. **48**: 159-170, 1948.

5. Kessel, J.: Uber das Ausschneiden des Trommelfelles und Mobilisieren des Steigbubgels. Arch. Ohrenh. **11**: 199, 1876.

6. Rosen, S.: Mobilization of the Stapes to Restore Hearing in Otosclerosis N. Y. State J. of Med. **53**: 2650-2653, 1953.

7. Rosen, S.: Fenestra Ovalis for Otosclerotic Deafness. An Adjunct to Stapes Mobilization. AMA Arch. of Otolaryng. **64**: 227-237, 1956.

8. Symposium: The Operation for the Mobilization of the Stapes in Otosclerotic Deafness. Laryngoscope **66**:729-784, 1956.

CARTAS AL EDITOR

Editor Boletín Asociación
Médica de Puerto Rico
Santurce, Puerto Rico.

Señor:

El trabajo del doctor Nathan Rifkinson[1] "Obstetrical Practices and Brain Damage of the Newborn" me ha complacido profundamente porque las ideas allí expuestas en relación con las Cesáreas, la inducción del parto y el uso de analgésicos y anestésicos durante el alumbramiento concuerdan perfectamente con los postulados que he estado defendiendo desde hace más de 25 años.

De otra parte, a pesar que soy de los que esperan a que la cuerda umbilical cese de pulsar para atarla, creo, que la determinación del tiempo propicio para hacerlo no tiene, en rigor, la importancia que han querido darle algunos autores. Lo que realmente es trascendental en esa etapa de la vida es el vasto poder de adaptación y la gran elasticidad fisiológica con que cuenta el recién nacido.

Vale agregar que el aserto que precede está fortalecido por la autorizada opinión de uno de los conocedores más profundos de la fisiología del recién nacido, el doctor Clement A. Smith.[2] He aquí sus palabras textuales: "Some obstetricians insist upon waiting until the pulsations has ceased, some give the matter little attention, while there are difficult or hazardous circumstances in which delay of any sort may be very unwise for the infant or the mother, etc. **It may at once be stated that no proof exists of harm coming to the infant from any of these procedures.** Y más adelante agrega: "The infant is able to adjust to the effects of early or late clamping of the cord with little evidence of advantage or disadvantage".

Parece, por lo visto, que no importa el tiempo que se tome para atar la cuerda, el organismo del recién nacido viene preparado para hacer los ajustes pertinentes.

Atentamente,

Dr. L. A. Balasquide

(1) Boletín Asociación Médica de P. R., Enero 1957, pág. 37.
(2) The physiology of the Newborn Infant, Clement A. Smith, second edition, pág. 84, 85.

end of the trail for old-time villains

In times past, the long-awaited debut of an infant upon life's stage was sometimes marred by the entrance of as beady-eyed, black-hearted villains as ever lurked in shadowy wings.

They were the digestive disturbances which occasionally beset the hungry baby for whom artificial feeding was prescribed.

Through the years, medical science worked on the problems of digestive disturbances in infants. Progress was gradually made, and then in 1929 leading clinicians demonstrated that evaporated milk offered one of the most versatile and satisfactory solutions to bottle feeding problems.

The old-time villains had been outwitted.

Since then, more than 50 million babies have been raised on evaporated milk.

Today, evaporated milk is still unique in its combination of advantages —a level of protein sufficient to duplicate the growth effect of human milk . . . flexibility in carbohydrate adjustment . . . easy digestibility . . . dependable sterility . . . *and* minimum cost.

PET EVAPORATED MILK . . . *backed by 72 years of experience and continuing research*



PET MILK COMPANY • ARCADE BUILDING • ST. LOUIS 1, MISSOURI

Distribuidores: B. FERNANDEZ & HNOS., INC.
San Juan, Puerto Rico

Para el Tratamiento de las ANEMIAS

armatinic
activado capsuletas



Cada capsuleta de ARMATINIC ACTIVADO contiene:

Sulfato Ferroso Desecado	200 mg.
*Crystamín	10 mcg.
Acido Fólico	1 mg.
Acido Ascórbico (Vitamina C)	50 mg.
†Hígado Fracción II, N. F. con Duodeno Desecado	350 mg.

*La Vitamina B_{12} Cristalina de los Laboratorios Armour
†El hígado se digiere parcialmente con una cantidad igual de duodeno durante el proceso de manufactura.

PRESENTACIÓN: Frascos de 50 y 100.

Vitamina B_{12} con "activador" más concentraciones efectivas de todos los demás principios hemopoyéticos para asegurar una rápida y completa respuesta hemopoyética.



armatinic
el nuevo LIQUIDO hematínico

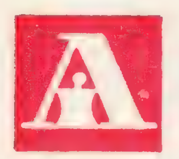
Cada onza flúida de ARMATINIC LIQUIDO contiene:

Fracción Hepática I (Clarificada)	1.25 gm.
Citratos de Hierro y Amonio F.E.U.	1.30 gm.
Acido Fólico	2.0 mg.
*Crystamín	20.0 mcg.

PRESENTACIÓN: Frascos de 4 y 8 oz.

*La Vitamina B_{12} Cristalina de los Laboratorios Armour

Para una efectiva y rápida respuesta clínica y un sabor refrescante. El Armatinic Líquido suministra Vitamina B_{12} Cristalina con hígado clarificado y otros importantes principios hemopoyéticos en una forma líquida, fácil de tomar, con un sabor agradable.



THE ARMOUR LABORATORIES CHICAGO 11, ILLINOIS, E. U. A.

Preparaciones de Reputación Mundial

TERAPEUTICA FISIOLOGICA MEDIANTE LA INVESTIGACION BIOQUIMICA

This advertisement appears in the November, 1952 issue of the following publications:
America Clinica **El Farmaceutico** **Sinopsis Medica Internacional**

Distribuidores: LUIS GARRATON, INC. — Teléfono: 3-1593
Ave. Ponce de León 1704, Stop 25
Santurce, P. R.



I N T E R N A T I O N A L, I N C.

Por muchos años, la Madison Pharmaceutical Laboratories ha venido ofreciendo a la profesión médica mundial los reputados medicamentos de su asociada The Purdue Frederick Company. En el futuro estos productos llevarán en vez de la etiqueta de Madison Pharmaceutical Laboratories, una nueva etiqueta con el nombre de The Purdue Frederick Company International, Inc. Continuarán sin variación las acostumbradas y tradicionales normas de buen servicio y exactitud científica, y además, se ofrecerán los míltiples beneficios de recientes expansiones científicas y comerciales de esta conocida firma.



specify

'Merthiolate'

(THIMEROSAL, LILLY)

'Merthiolate' is highly active under virtually all conditions; is relatively nonirritating and nontoxic

'Merthiolate' is germicidal in dilutions up to 1:4,000 in serum media and is relatively nonirritating in the concentrations suggested for use. It also maintains its activity in the presence of soaps. The fact that 'Merthiolate' is used as a bacteriostatic agent in fluids for parenteral administration gives strong evidence of its safety.

ELI LILLY PAN-AMERICAN CORPORATION
Indianapolis 6, Indiana, E.U.A.

ASAMBLEA ANUAL: Noviembre 19-23, 1957

BOLETIN

DE LA

ASOCIACION MEDICA DE PUERTO RICO

VOL. 49 MARZO. 1957 NO. 3

Entered as second class matter, January 21, 1931 at the Post Office at San Juan, Puerto Rico, under the act of August 244, 1912.



OFICINA ADMINISTRATIVA:

Edificio de la Asociación Médica de Puerto Rico, Ave. Fernández Juncos, Parada 19, Apartado de Correos 9111, Santurce, P. R.

FECHA DE PUBLICACION:

Día último de cada mes.

TRABAJOS ORIGINALES:

Los trabajos originales deben ser enviados al presidente de la Junta Editora, Apartado de Correos 9111, Santurce, P. R., o entregarse directamente en la Secretaría de la Asociación Médica, Avenida Fernández Juncos, Parada 19, Santurce. P. R.

Los originales deben venir escritos a máquina, a doble espacio.

No se devuelven originales. Los autores son responsables de las opiniones que emitan en sus artículos. Ningún artículo publicado en el Boletín podrá ser reproducido sin la previa autorización escrita del Presidente de la Junta Editora.

CITAS BIBLIOGRAFICAS:

Las citas bibliográficas deberán mencionar, en el siguiente orden de sucesión: apellido del autor; iniciales de sus nombres; título del trabajo; título del periódico (abreviado); volumen, página y año. Las citas llevarán un número de acuerdo a su orden de presentación en el texto y correspondiente a la numeración colocada al final.

Ejemplo: 1. Koppisch, E.: Pathology of Arteriosclerosis, Bol. Asoc. Med. de P. R., **46**: 505, (Noviembre) 1954.

ILUSTRACIONES:

Las fotografías que acompañen el artículo deberán estar bien presentadas. Los dibujos y esquemas deberán estar hechos en tinta negra sobre papel blanco. Todas las ilustraciones deberán estar numeradas y se deberá indicar la parte superior de las mismas. Cada ilustración deberá venir acompañada de la leyenda correspondiente.

ANUNCIOS Y SUSCRIPCIONES:

Información en relación con anuncios y suscripciones será suministrada a solicitud en la Secretaría de la Asociación. Todo material de anuncio está sujeto a la aprobación de la Junta Editora.

SUSCRIPCION:

$5:00 al año.


MICROSTAR





DOBLEMENTE RICO*!

*Rico en SABOR!

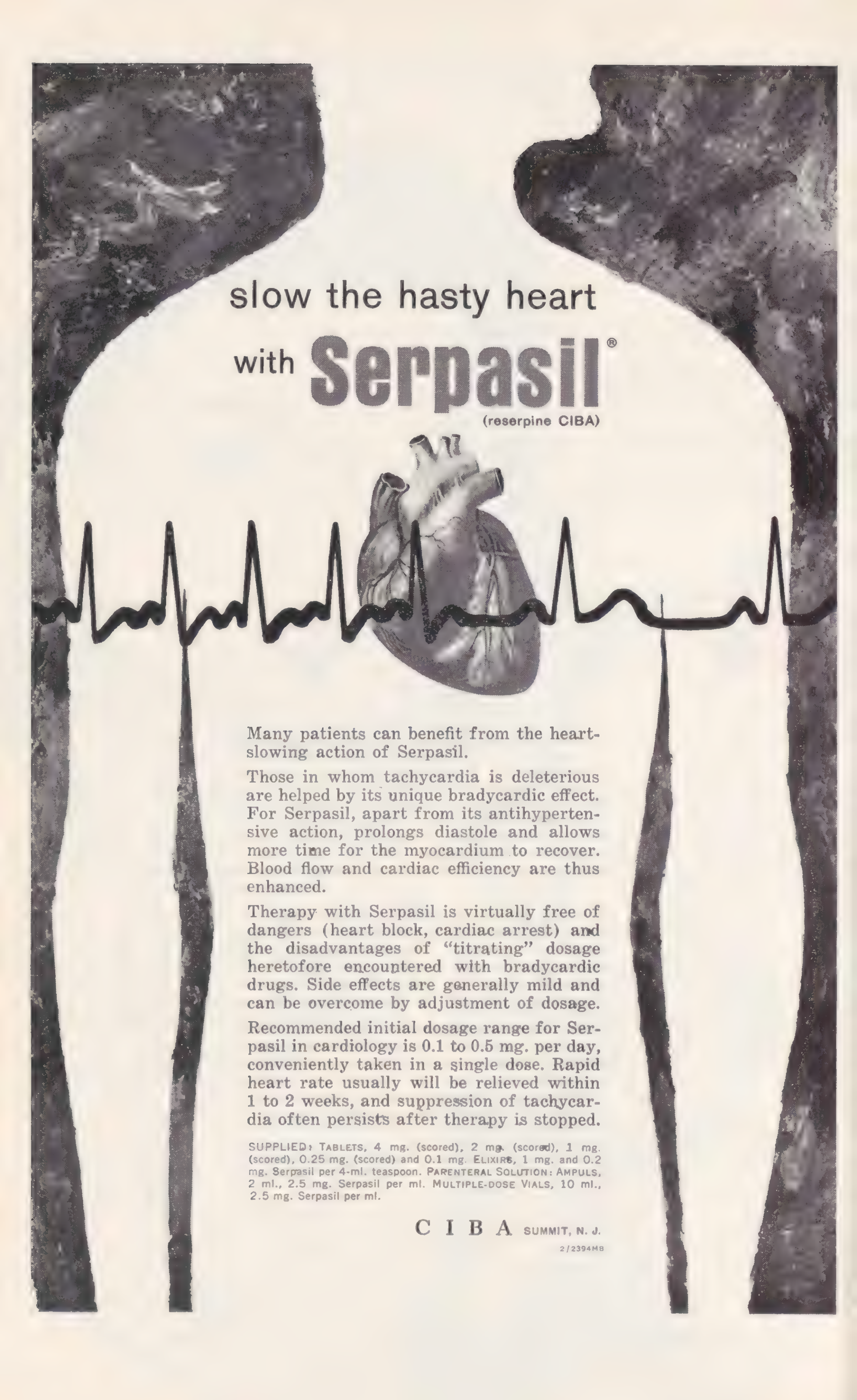
*Rico en VITAMINAS!

JUGO DE TOMATE LIBBY'S

Libby's
TOMATO JUICE

DELICIOSO!
NUTRITIVO!
SALUDABLE!

Si quiere lo mejor pida la marca Libby's


slow the hasty heart
with Serpasil®
(reserpine CIBA)
Many patients can benefit from the heart-slowing action of Serpasil.
Those in whom tachycardia is deleterious are helped by its unique bradycardic effect. For Serpasil, apart from its antihypertensive action, prolongs diastole and allows more time for the myocardium to recover. Blood flow and cardiac efficiency are thus enhanced.
Therapy with Serpasil is virtually free of dangers (heart block, cardiac arrest) and the disadvantages of "titrating" dosage heretofore encountered with bradycardic drugs. Side effects are generally mild and can be overcome by adjustment of dosage.
Recommended initial dosage range for Serpasil in cardiology is 0.1 to 0.5 mg. per day, conveniently taken in a single dose. Rapid heart rate usually will be relieved within 1 to 2 weeks, and suppression of tachycardia often persists after therapy is stopped.
SUPPLIED: TABLETS, 4 mg. (scored), 2 mg. (scored), 1 mg. (scored), 0.25 mg. (scored) and 0.1 mg. ELIXIRS, 1 mg. and 0.2 mg. Serpasil per 4-ml. teaspoon. PARENTERAL SOLUTION: AMPULS, 2 ml., 2.5 mg. Serpasil per ml. MULTIPLE-DOSE VIALS, 10 ml., 2.5 mg. Serpasil per ml.
CIBA SUMMIT, N. J.
2/2394MB

Ayúdelo a disfrutar de un futuro saludable con KLIM





Cuando Ud. receta leche para los bebés, es lógico que desee estar seguro de que tiene todas las importantes ventajas que es posible ofrecer. Ninguna otra leche llena tan bien este cometido como KLIM, porque . . .

NINGUNA OTRA LECHE COMBINA <u>TANTAS</u> E IMPORTANTES VENTAJAS para la alimentación infantil. Por ejemplo, la leche KLIM es . . .

Superior en Calidad—Unicamente se usa leche de la mejor calidad en la elaboración de KLIM.

Pura y Segura*—Cuando Ud. receta KLIM puede tener la más absoluta confianza de que es siempre una leche pura y bacteriológicamente segura.

Uniforme*—KLIM es completamente uniforme tanto en la cantidad como en la proporción de sus elementos nutritivos. No hay riesgo de trastornos digestivos debido a las variaciones en la alimentación.

***La pureza, seguridad y uniformidad de KLIM están garantizadas por el estricto Sistema Borden de Control de Calidad.**

Fácil de Digerir—La leche KLIM es más fácil de digerir porque las partículas de proteína y grasa son más pequeñas . . . el coágulo de proteína es más blando.

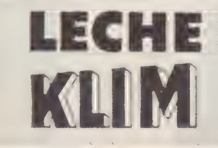
Flexible—KLIM permite que la cantidad y tipo de carbohidrato añadido a las fórmulas puedan cambiarse de acuerdo con las necesidades individuales del bebé.

Fortificada con Vitamina D—KLIM contiene una cantidad suficiente de Vitamina D para proporcionar óptimo crecimiento, así como también para evitar el raquitismo y para ayudar a desarrollar huesos y dientes fuertes y sanos.

Como Ud. puede ver en esta lista compendiada, la leche KLIM combina muchas e importantes ventajas para la alimentación infantil. Por esta razón los médicos en todas partes están de acuerdo en que . . . KLIM es la mejor leche para el bebé.



La Leche que Ud. Puede Recomendar con Toda Confianza



THE BORDEN
FOOD PRODUCTS COMPANY
Division of The Borden Company
350 Madison Avenue
New York 17, N. Y., E.U.A.

Distribuidores para Puerto Rico:

PLAZA PROVISION COMPANY, Fortaleza 104, San Juan, P. R.


infecciones orofaríngeas
combaten la causa
eliminan las molestias

Prurito anogenital • Dermatitis (atópica, eczematoide, de contacto, exudativa, seborreica, neurodermatitis, dermatitis venenata) • Liquen simple crónico • Eczema (atópico, dishidrótico, estásico, numular, infantil) • Quemaduras por rayos solares



Loción de

FLORINEFE *con* GRANEODIN

ACETATO DE FLUORHIDROCORTISONA CON NEOMICINA-GRAMICIDINA SQUIBB

UNA PREPARACION COMBINADA DE ESTEROIDE Y ANTIBIOTICOS
ESPECIALMENTE EFICAZ PARA EL TRATAMIENTO DE LESIONES EXUDATIVAS
LOCION DE FLORINEFE CON GRANEODIN AL 0.1%, EN FRASCOS PLASTICOS COMPRIMIBLES DE 15 C. C.

SQUIBB

'FLORINEFE' Y 'GRANEODIN' SON MARCAS DE FABRICA

BOLETIN

DE LA ASOCIACION MEDICA DE PUERTO RICO

VOL. 49 MARZO, 1957 No. 3

ANTICOAGULANT THERAPY IN MYOCARDIAL INFARCTION*

*RAMON M. SUÁREZ JR., RAMON M. SUÁREZ SR., JUAN SABATER & ROBERTO BUSÓ***

Although several investigators[1] had, as early as 1938-40, suggested the possibility of using anticoagulants in the treatment of coronary thrombosis with myocardial infarction, it remainded for Irvin Wright and coworkers to really emphasize and popularize the use of anticoagulants. Their thorough, indefatigable work with the Committee on Anticoagulants of the American Heart Association was published in 1945. It placed these drugs in the limelight of the medical world. Following their work, the use of anticoagulants in myocardial infarction became a routine in many medical centers. However, early optimism has been tempered by the risk of hemorrhage associated with the use of anticoagulants and by the difficulty in appraising the value of any agent in reducing the mortality in a disease as variable as myocardial infarction. Russeck's[3,4,5] reports have done much to curb the indiscriminate use of anticoagulant drugs.

The present day anticoagulants consist of heparin and two groups of drugs, the coumarin and the indandione group.

We shall consider first heparin, which was discovered by McLean in 1916, antedating all other anticoagulants. Heparin is a sulphurated polysacharide containing glucosamine, a uronic acid and sulphuric acid esters. It has a pronounced and immediate effect upon the clottting mechanism.

When administered intravenously, the effect lasts four to six hours. It may be injected intramuscularly in aqueous solution and in the available repository or gelatin-dextrose vehicles such as Pitkin menstrum. The duration of its effect by this route is

* Read at the annual meeting of the P. R. Medical Society, Dec. 15, 1956, Santurce, P. R.

** From Fundación de Investigaciones Clínica and Hospital Mimiya, Santurce, P. R.

12 to 18 hours, and the onset of its effect when used intramuscularly or subcutaneously is naturally slower than when administered by vein. When heparin is given subcutaneously or intramuscularly it may cause fever, local tenderness and even slough formation at the site of injection. The recommended dosage schedule for heparin is found in Table I. Its advantage consists on its rapidity of action and in a prompt cessation of effect when the drug is stopped. Its disadvantages are that it is expensive, it is not effective orally, severe allergic reactions have occurred with its use, and there is danger of hemorrhage during therapy despite satisfactory laboratory control. Furthermore, some authorities[6] claim that heparin increases the risk of intracardiac hemorrhage in cases of myocardial infarction. Because of this possibility, and though we are convinced that anticoagulants lower the incidence of thromboembolic complications, we doubt their effectiveness in preventing the extension of the myocardial infarction. That they prevent the extension of myocardial infarction has not been proven to our satisfaction by any of the writers on the subject. We, therefore, have not favored the initial or early use of heparin in cases of myocardial infarction. If thromboembolic complications should arise, then heparin, because of its rapid action, is definitely indicated.

The treatment of heparin-produced hemorrhage is satisfactory. Protamine sulphate in doses 1-4 mgm kg. of body weight (50 mgm. total) intravenously will promptly control the hemorrhage. Toluidine blue, although somewhat less effective is also a satisfactory antidote, its dosage being in the same range as for Protamine sulphate. Repeated intravenous infusion of these drugs may be necessary to restore the coagulation time to normal when heparin is used in repository form. Recently a new anti-heparin agent (Polybrene) has been produced. It is reported to have a more potent effect than the previously mentioned antidotes. Blood transfusions, preferably of fresh whole blood are also useful in combating the heparin-produced hemorrhages.

Of the coumarin drugs the most widely known and employed anticoagulant is Bishydroxycoumarin (Dicoumarol). Its effect on the prothrombin time is still unsettled, but the latest evidence indicates that it acts to decrease the stable factor and to diminish the concentration or alter the molecular structure of prothrombin in the plasma.[7] The coumarin derivatives apparently do not affect prothrombin which has already been formed and this may explain the delayed onset of action of these drugs.

Dicoumarol is administered orally. Its dosage is dependent on prothrombin time determinations in the individual patient. Dosage schedule may be found in Table II. Dicoumarol is available

TABLE 1

HEPARIN DOSAGE

Method of Administration	Dose	Time
Intermittent Intravenous	50-75 mg.	Every 4-6 hrs.
Intravenous Infusion	250-400 mg. 1000-1500 ml.	I. V. drip over 24 hrs.
	100-300 mg.	Daily following initial 24 hrs. infusion
Intramuscular	75 mg.	Every 6-12 hrs. depend on clotting time
Clotting time: 15 min.	0 mg.	
" " : 11-15 min.	50 mg.	
" " : 10 min.	75 mg.	
Subcutaneous	400 mg.	Deep subcutaneous. Repeat every 24 hrs. as necessary
In Pitkin menstrum	300-400 mg.	Every other day for 7-14 days

in 25, 50 and 100 mg. Tablets and capsules. Its advantages are the ease of administration and the fact that it is an inexpensive drug. It has a slow onset of action, 36-72 hours, and a slow rate of excretion, the effect lasting for 2 to 7 days after discontinuing the drug. These characteristics make it difficult to anticipate the therapeutic levels. And even in well controlled cases, hemorrhage may occur. The hemorrhagic tendency can, however, be combated quite readily by the use of Vitamin K. Of the different Vitamins K in the market, Vitamin K_1 oxide (50-100 mg.) used intravenously is the most satisfactory drug in treating the hemorrhages resulting from excessive coumarin effect. It may also be given orally in tablet form whenever immediate effects are not necessary. The tablets are available in 5 mgm. doses.

Warfarin Sodium (Coumarin Sodium) is a newer coumarin derivative which may be administered orally or intravenously. By the intravenous route its effect is evident in 12-24 hours, thus being the most rapidly acting drug of the coumarin or indandione anticoagulants. Its duration of action is 5-6 days when given intramuscularly and 3 days when administered orally. Its dosage schedule is found on Table II. Our experience with Warfarin sodium is quite limited, but it is gaining popularity in view of its rather rapid onset of action.

Next to Dicoumarol the most commonly used coumarin drug is Ethyl Biscoumacetate (Tromexan). It is administered orally. The therapeutic effect is noticed in 18 to 36 hrs. It is also more

quickly excreted than bishydroxycoumarin and therefore has fewer cumulative effects. The therapeutic action of Tromexan lasts only about 36 hrs. and because of its rapid metabolism a more even phrothrombin level is maintained by administering the drug two or three times daily.

Tromexan is available in 150 and 300 mgm. tablets. The dosage schedule is found in Table II.

We shall briefly mention the other three members of the coumarin family which are found on the market. These are:

1—Acenocoumarin (Sintrom). Its therapeutic effect is achieved in about 36 hrs., and the prothrombin time returns to normal in 24 to 48 hrs. The drug is said to have a wide margin of safety. The average initial dose is 20 mgm. and the maintenance dose ranges from 8 to 12 mgms. daily.

2—Phenprocoumon (Marcumar) is a potent anticoagulant which will reach therapeutic levels in 36 to 48 hrs., oral dose is 20 to 30 mgm. It has the disadvantage that an overdose of as little as 0.5 mgm. for a few days can lead to excessive prolongation of the prothrombin time.

3—Cyclocoumarol (Cumapyran) is reported to be two to three times as potent as bishydroxycoumarin. It has a more rapid onset of action and a more prolonged duration of effect which may last 4 to 14 days. The initial dose varies from 100 to 200 mgms.. 75 mgms. are generally given on the second day, and the maintenance dose ranges from 12.5 to 50 mgm. orally.

The indandione group consists of two anticoagulants. Phenindione (which is marketed under various names: Danilone, Heduline and Indon), and Diphenadione (Dipaxin). Although they are chemically unrelated to the coumarin drugs their mode of action is similar. The indandione group has definite disadvantages in that they produce albuminuria, allergic manifestations and a few cases of agranulocytosis secondary to their use have been reported.

Phenindione is given orally in an initial dose of 150 to 300 mgm. in divided doses. Subsequent doses are gauged by the prothrombin time. Maintenance dosage varies from 50 to 100 mgm. daily in divided doses. A therapeutic effect is generally obtained in 18 to 26 hrs., and its effect lasts only 24 to 48 hrs. Danilone, Haduline and Indon are available in 50 mgm. tablets.

Diphenadione takes longer than phenindione in producing a therapeutic hypoprothrombinemia (48 to 72 hrs.), and its action is much more prolonged, persisting for as long as 10 to 20 days after stopping the drug. The initial dose is 20 to 30 mgm. and the maintenance dose ranges from 2 to 15 mgm. depending on the prothrombin time.

TABLE 2

Anticoagulants	Daily Dose Mg.	Dosage Schedule	Onset of Action Hrs.	Duration of Action Days
Bishydroxycoumarin	300	Initial	36-72	2-7
(Discoumarol)	50-100	Maintenance		
	25-50	Long Term Ambulatory		
Warfarin Sodium	1 Mg/Kg	I.V. Initial	12-24	5-6
(Coumarin Sodium)	75-100	Orally Initial	24	3
	12.5	Orally Maintenance		
Ethylbiscoumacetate	1500	Initial	18-36	1½-2
(Thromexan)	300-900	Maintenance		
Acenocoumarin	12-28	Orally Initial	24-36	1-2
(Sintrom)	8-12	Orally Second day and Maintenance		
Phenindione	150-300	Initial Divided	18-36	1-2
(Danilone, Heduline, Indon)	50-100	Orally based on Proth. Time		
Diphenadione	20-30	Orally Initial	48-72	10-20
(Dipaxin)	10-15	Orally Secondary		
	0-15	Maitenance Based on Proth. Time		

The early overenthusiasm in the use of anticoagulants was such that many disregarded the definite contraindications for the use of anticoagulants which were clearly listed by Wright and coworkers. Because we feel that many of the fatalities blamed on these preparations have occurred in cases in which their use was definitely contraindicated, we shall, at the risk of being repetitious, enumerate those conditions which contraindicate the use of anticoagulants:

1—When reliable laboratory facilities are not available.
2—Hypoprothrombinemia due to Vitamin K deficiency or severe liver disease.
3—Blood dyscrasias with impairment of the normal mechanism for hemostasis.
4—Renal insufficiency.
5—Surgical or accidental trauma to the brain or spinal cord.
6—Ulcers of the gastrointestinal or genitourinary tract.
7—Subacute bacterial Endocarditis.

8—Vitamin C deficiency.
9—Severe hypertensive disease.
10—Late pregnancy.
11—Postoperative tube drainage of wounds or viscerae.

Other relative contraindications for the use of anticoagulants are but rarely mentioned in articles on this subject, but in our practice they have at times presented themselves. One is that several patients refuse to withstand the daily venipunctures for prothrombin time determinations, and the other is the inability of some patients to afford the extra economic burden imposed by the use of these drugs.

Another contraindication which in the minds of many authorities is more theoretical than true, is the occurrence of sub-intimal hemorrhage causing occlusion of the coronary artery. Although Mattingly denies the occurrence of sub-intimal hemorrhages, in various reports this is said to happen in anywhere from 1 to 15 per cent of the cases of myocardial infarction.[8] It seems logical to us that if subintimal hemorrhages do occur, the use of the more rapidly acting anticoagulants such as heparin, would be detrimental and might even prove fatal.

Another fact to be considered before using anticoagulants is that most authorities, including Wright, admit that their use tends to increase the incidence of intracardial and pericardial bleeding.

It is only fair to state that even when the above mentioned contraindications do not exist and where meticulous care in the use of anticoagulants is taken, hemorrhagic complications may occur as the response to these drugs is entirely unpredictable in some patients. Also thromboembolic complications or bleeding may occur while the prothrombin time is well within the "ideal range" (25 seconds i.e. 23 percent to 40 seconds i.e. 11 percent).

As we have previously stated, we are convinced that the use of anticoagulants will decrease the incidence of thromboembolic complications and that they are especially useful in cases that have been shown[2] to be more prone to develop thromboembolism. This group includes older persons, those who are overweight; patients considered to be "poor risks" (severely ill, presence of shock, auricular fibrillation, heart block or heart failure) and those with a previous history of thromboembolism. If no contraindication exists, these patients should not be denied the benefit of anticoagulants.

On the other hand, we have yet to be convinced that the use of anticoagulants diminish the incidence of extension of infarction, or that it lowers the mortality in any form, except through the prevention of thromboembolism.

If anticoagulants are to be used, the diagnosis of myocardial infarction must have been firmly established, for we have recently seen a case of dissecting aneurysm of the aorta erroneously diagnosed as myocardial infarction, and in whom anticoagulants were prescribed. And many of us have seen cases of acute pericarditis or cholecystitis and other conditions in which anticoagulants have been employed because of an erroneous diagnosis of myocardial infarct.

In doubtful cases serial electrocardiograms with adequate interpretation and serial determinations of serum transminase or lactic acid dihydrogenase will help in establishing the correct diagnosis.

Our present series of ninety-one cases (*) includes only patients with acute myocardial infarctions seen by us during the last 5 years. We carefully excluded any case in which the diagnosis was not definitely established by electrocardiography.

Anticoagulants were used in only eleven out of the total number of 91 cases. Among the eleven patients receiving anticoagulant therapy we had a rather high incidence of hemorrhagic complications: One of these had hemopericardium; two, had severe hematuria and one patient, had mild hematuria. It is interesting to note that all but one bled at a time when their prothrombin level was well within the therapeutic range. Their response to intravenous Vitamin K_1 oxide (Mephyton) was satisfactory, although in addition, two cases received fresh blood transfusions. Fortunately, no fatalities occurred as a result of bleeding.

The incidence of clinically recognizable thromboembolic complications was low: 6 patients (6.6%). These were broken down as follows: 3 cases had pulmonary infarction, one of which was under adequate anticoagulant therapy; 2 cases developed thrombophlebitis; and one case had a cerebral embolus. None of these patients died. Of this number, three were subsequently given anticoagulants, and no further complications occurred. Of the six cases that developed thromboembolic complications, only one, with a mild thrombophlebitis, was considered to belong to the "good risk category". This was a 49-year old white woman with a small anteroseptal myocardial infarction who was treated at her home. She developed thrombophlebitis of the left leg, but refused anticoagulants and went on to an uneventful recovery.

In our series we had 54 patients under and 37 patients over 60 years of age. Seventy-seven cases (85%) suffered their first

(*) Eighteen cases from Hospital Auxilio Mutuo, Hato Rey, P. R.; the others from Hospital Mimiya, Santurce, P. R.

myocardial infarction while 14 (15%) had had previous infarctions of the myocardium.

The following table shows the localization of infarcts:

TABLE III

Localization of Infarcts	Number of cases	Percent
Anterior	35	38
Anteroseptal	20	22
Anterolateral	11	12
Posterior	16	17
Posterolateral	9	10
Total	91	

Our total mortality including the patients dying during the first 24 hours was only eleven cases (12%). Of these, 7 (7.7%) died during the first 24 hours, one case died during the first week of illness; two cases died on the second week and the same number died during the third week after the myocardial infarction. The total mortality rate in our rather small series compares favorably with many reported series including those series in which anticoagulants were used routinely.

Out of the 91 cases we considered that 13 could be classified as

TABLE IV

Series	Total Cases		Thromboembolic Complications		Deaths		Mortality
	Without Anticoag.	With Anticoag.	Without Anticoag.	With Anticoag.	Without Anticoag.	With Anticoag.	%
SUAREZ et al	80	11	5	1	6	5	12(*)
Bellevue, N. Y.	21	28	4	2	7	5	24
Beth Israel, Boston	32	25	8	2	3	5	14
Cincinnati Gen. Hosp.	48	53	15	5	18	8	25
Mass. Gen. Hosp.	9	17	2	2	1	6	29
Michael Reese Hosp.	59	71	14	7	14	9	18
New York Hosp.	29	49	11	4	4	4	12

(*) Includes deaths occurring in first 24 hrs.

good risk (Russeck classification). The mortality in this group was 0 and the incidence of complications was extremely low — only one case of thrombophlebitis which has already been mentioned.

We agree with Russeck[3] that in the "good risk" patients the routine use of anticoagulants does not seem to be justified. According to this author "good risk" patients are those who do not show any of the following signs or symptoms: 1—intractable pain; 2—previous myocardial infarction; 3—extreme degree or persistence of shock; 4—significant enlargement of the heart; 5—atrial fibrillation or flutter, ventricular tachycardia or intraventricular block; 6—diabetic acidosis; 7—other states predisposing to thrombosis; and 8—obesity with an overweight of 30% or more. The mortality in this group of patients is low (3.5%). These patients in the "good risk" category also show a very low incidence of thromboembolic phenomena. If we assume that in this group of cases the inherent risk of hemorrhage even with the utmost care in the administration of anticoagulants is greater than the incidence of thromboembolic complications, then anticoagulants should be given only if and when thromboembolic phenomena should occur.

SUMMARY & CONCLUSIONS

(1) We have presented a review of the currently available anticoagulant drugs.

(2) Their indications and contraindications have been discussed.

(3) Our position in relation to the use of anticoagulants in myocardial infarction remains midway between those who favor their routine use and the few who never use anticoagulants.

(4) We do not favor the routine early administration of Heparin.

(5) In a series of 91 cases observed by us during the last 5 years, the mortality was 12% including those dying within the first 24 hours. If we exclude the cases dying within the first 24 hours, the mortality was only 6%.

BIBLIOGRAPHY

1. Solandt, Nassim & Best: Heparin and Thrombosis, Harvey Lecture, Series 36, 66-90, 1940-41.

2. Wright I., Marple C., Beck, D.: Myocardial Infarction, its Clinical Manifestations and Treatment with Anticoagulants, Grim & Stratton, 1954.

3. Russeck, H. I., Zohman, B. L., Doerner, A. A., and White, L. G.: Age and Survival in cases of Myocardial Infarction. JAMA 147:1731-1733 (Dec. 29) 1951.

4. Russeck. H. I., Zohman, B. L., Doerner, A. A., and White, L. G.: Indications for Bishydroxycoumarin (Dicoumarol) in Acute Myocardial Infarction: Circulation 5: 707-711 (May) 1952.

5. Russeck, H. I.: Hazards in the treatment of Acute Myocardial Infarction: The American Journal of the Medical Sciences, Vol. 232 No. 4: 403 (October) 1956.

6. Bland, E. F., Personal communication — 1956.

7. Fleming, C.: Therapeia, Anticoagulants — Roche 1956.

8. Stewart, H. J.: Cardiac Therapy, 1953.

9. Russeck, H. I., Zohman, H. I.: Limited use of Anticoagulants in Acute Myocardial Infarction. Analysis of 1000 "Good Risk" Cases — American Heart Asso. meeting (October) 1956.

SUBDURAL EFFUSIONS COMPLICATING PURULENT MENINGITIS

REPORT OF TEN CASES

*D. MÉNDEZ CASHION, M.D.**

and

*RICARDO CORDERO, M.D.***

Modern antibacterial therapy, while increasing the rate of recovery from purulent meningitis, has had as a consequence the survival of a higher number of damaged individuals. Medical people have now turned their attention to a search for the means to minimize the complications and permanent sequelae in those who recover. Subdural accumulation of fluid is one such complication. It is felt that early detection and adequate treatment of this condition, by preventing damage from pressure on the cerebral cortex and constriction of its growth, will diminish the incidence and severity of chronic brain syndromes in patients recovering from purulent meningitis.

Subdural empyema has been known in the older literature chiefly as a complication of ear and sinus disease, but was also seen, rarely, "as the result of extension from inflammation of the pia."[18] The condition was brought into the limelight by Spitz, Pollack and Angrist[25] in 1945, who discovered five cases at autopsy among 93 consecutive cases of meningitis.

In 1950, McKay, Morisette, Ingraham and Matson[14] of Boston, described collections of sterile fluid in the subdural space, as a complication of meningitis due to H. influenzae. In 1951, Margaret H. D. Smith and her group[23] of New Orleans, working independently, reported a series including other organisms as well. Reports from other institutions followed in the same year.[1,16,20,26]

The clinical picture is essentially that of a child who does not respond as expected on adequate therapy. Ingraham and Matson[12] state that the commonest findings are persistent fever with general irritability and failure to eat well and gain weight, after apparent bacteriologic cure. They have given the indications for subdural puncture in meningitis as follows: (1) fever after 48 to 72 hours of adequate specific and supportive treatment; (2) persistent positive spinal fluid cultures; (3) focal or persistent convulsions; (4) persistent vomiting; or (5) specific neurological abnormalities after

*Assistant Professor of Pediatrics, University of Puerto Rico School of Medicine.

**Assistant Clinical Professor of Neurology and Neurological Surgery, University of Puerto Rico School of Medicine. From the Departments of Pediatrics and Surgery of the San Juan City Hospital. Read in part at the fifty third annual meeting of the Puerto Rico Medical Association, December, 1956.

subsidence of infection. Margaret Smith has added persistent opisthotonus and bulging fontanel.

Since these signs and symptoms are non-specific, and may be associated with complications other than subdural effusion, we will review in Table I the conditions which may be responsible for an unsatisfactory course in bacterial meningitis. After these are evaluated, there will still remain a number of patients who need to be investigated for subdural effusion, in our experience the most frequent single complication. It should also be remembered, however that subdural effusion and other complications may occur coincidentally.

TABLE I

CONDITIONS WHICH MAY BE RESPONSIBLE FOR AN UNSATISFACTORY COURSE IN PURULENT MENINGITIS

1—Fulminating infection
2—Inadequate therapy
- a. Antibiotic not suitable for the infection being treated
- b. Insufficient dosage
- c. Development of bacterial resistance

3—Extracraneal infection
- a. Otitis media
- b. Pneumonia
- c. Urinary
- d. Gastrointestinal
- e. Phlebitis at site of venesection
- f. Abscess at site of injection

4—Complications of antibacterial therapy
- a. **Extracraneal infection by resistant organisms**
- b. Drug reactions

5—Fluid and electrolyte imbalance
- a. Inadequate intake
- b. Vomiting
- c. Secondary to disturbance of hypothalamic regulation

6—Disturbances of the vital centers
7—Adrenal failure
8—Intracraneal complications of the meningitis itself:
- a. Subdural effusion
- b. Subdural empyema
- c. Thrombophlebitis
- d. Hydrocephalus
- e. Middle ear involvement
- f. Diffuse neurologic damage
- g. Optic nerve atrophy

CLINICAL MATERIAL

During the past three years we have observed a number of cases of subdural lesions at the San Juan City Hospital, of which ten have been secondary to purulent meningitis. Our clinical material is derived from a total of fifty cases of purulent meningitis admitted to the Pedriatric Service of the San Juan City Hospital during a 34 months period including the years 1954 and 1955, and the first ten months of 1956. Of these fifty cases, 22 were over the age of one year. Subdural effusion is known to occur in older children, but is apparently less frequent. We have not looked for it in patients with closed fontanelles.

TABLE II

INCIDENCE OF SUBDURAL EFFUSION IN 28 CASES OF PURULENT MENINGITIS BELOW THE AGE OF ONE YEAR

Year	Total cases of Meningitis	1 Year or Under	Patients Tapped	Effusions Diagnosed
1954	16	8	7	4
1955	17	7	2	2
Jan.-Oct. 1956	17	13	7	4
TOTAL	50	28	16	10

Of the 28 patients under one year of age, 16 were investigated by subdural puncture because of unsatisfactory course, and fluid was obtained in eleven cases. One, a patient with chronic meningitis due to Klebsiella, is left out of this report because we believe that he was in reality a case of hydrocephalus. The ten cases which form the basis for this report represent an incidence of 35.7%. The exact overall incidence has not been determined, but in some series has varied between 40 and 60 percent.[15,23]

The ages ranged from one to twelve months. Eight were males and three females. Seven patients had been ill from five to seven days before admission, three from two to four days. Eight had received some type of antibacterial therapy before admission, and in two of these, both of whom had received sulfadiazine, no organism was identified. The most frequently identified causative organ-

ism was H. influenzae, which is also the most frequent in the experience of others. Table III shows the incidence according to etiology.

Margaret Smith has recently summarized the etiology of cases reported in the literature until 1954. This information together with the etiology of the cases seen at San Juan City Hospital, is shown in Table IV.

CLINICAL FINDINGS

The effusions were diagnosed on the ninth day of illness in two patients; both of them died. They were discovered between the thirteenth and twentieth day of illness in seven cases, and on the twenty fifth day in one (Case I). In other series, they have been discovered in most cases between the sixth and the thirteenth day of illness.[21] The effusions were bilateral in eight cases, in one case on the left only, and not recorded in one. Of the total eighteen ef-

TABLE III

INCIDENCE OF SUBDURAL EFFUSION IN PURULENT MENINGITIS IN 28 PATIENTS UNDER THE AGE OF ONE YEAR, ACCORDING TO ETIOLOGY

Etiology	Total No. of Patients	No. of Patients Tapped	Effusions Diagnosed
H. influenzae	7	6	5
Undetermined	7	4	2
D. Pneumoniae	4	2	0
B. hemolytic streptococcus	3	1	1
Klebsiella	2	1	0
Enterococcus	1	1	1
B. paracolon (intermediate)	1	1	1
Hemolytic staph. aureus	1	0	-
Alpha hemolytic streptococcus (viridans)	1	0	-
Meningococcus	1	0	-
TOTAL	28	16	10

TABLE IV

ETIOLOGIC AGENT OF ANTECEDENT MENINGITIS IN 154 CASES OF SUBDURAL FLUID ACCUMULATION

	H. Influenzae	D. Pneumoniae	N. Meningitis	Mixed H. Influenzae D. Pneumoniae	Str. Pyogenes	Staphylococcus	Paracolon bacillus	Ps. aeruginosa	Myco. tuberculosis	Enterococcus	Undetermined
Smith*	62	32	23	3	3	2	1	1	1		15
S.J.C.H.	5				1		1			1	2
Total	67	32	23	3	4	2	2	1	1	1	17
Percentage	43.5	20.7	14.9	9.1							11

* In Advances in Pediatrics — Vol. VIII

(Includes the cases of McKay et al; Smith, M. H. D. et al; Smith, E. S., Williams and Stevens, Schoenbach et al, Ried, Jones, Arnold, Guthkelch, Kahn and Shnier, Riley, Epstein and Goldzieher, Steinberg and Murphy)

fusions, in fifteen instances the subdural fluid was obtained at the time of the first puncture. In two of the bilateral cases the second effusion was diagnosed at the second and third attempts respectively. In the last case, the second lesion was discovered at autopsy; this fluid was purulent and too thick to flow through the needle. The reasons for subdural puncture, as recorded, in various combinations, in the charts of our patients, are given in Table V.

The clinical picture was not characteristic. Some patients exhibited abnormal symptoms with few or no physical signs, while others with specific neurological abnormalities seeemed to be improving. There were no focal signs. The fever pattern was not typical. Close analysis of the temperature curves, however, shows that, in most patients who deffervesced satisfactorily, there was a subsequent spike over 101º which could have helped us in earlier diagnosis. One patient was always afebrile, one was afebrile on admission but had a slight rise on the third hospital day (Case IX). Eight were afebrile at the time the effusion was diagnosed. Figure I shows five different temperature curves.

The spinal fluid was re-examined six to ten days after admission in all ten patients surviving that period. In one patient the fluid was normal on the eighth hospital day. In eight there was a pleocytosis fluctuating from 34 to 304 cells, with protein values

TABLE V

INDICATIONS FOR SUBDURAL PUNCTURE IN 11 CASES OF SUBDURAL EFFUSION COMPLICATING MENINGITIS

Case No.	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	Tota
Symptoms											
Irritability	X	X					X				3
Fever											
Persistent							X			X	2
Recurrent					X						1
Prolonged initial		X				X					2
Vomiting											
Persistent		X									1
Recurrent			X				X				2
Persistent drowsiness									X		1
Recurrent Convulsions (after initial improvement)							X				1
Persistent Signs											
Nuchal rigidity	X	X		X							3
Opisthotonus	X										1
Tense fontanel		X									1
Abnormal reflexes				X							1
Grossly abnormal Spinal fluid, sterile								X			1
General											
In extremis p 48 hours Adequate Rx										X	1

ranging between 52 and 117 mgm 100 cc., and normal sugar. One patient (Case VIII), who was afebrile and asymptomatic on the tenth hospital day had a sterile, but grossly abnormal fluid showing 1,460 white blood cells with 32% polymorphonuclears, sugar of 34.8 mgm 100 cc. and protein of 90.1 mgm 100 cc. We have no exact information on the rapidity with which the spinal fluid becomes normal during recovery from uncomplicated meningitis, but intend to conduct a study to this effect.

Laboratory data on the first subdural fluid and the closest chronologically available specimen of spinal fluid, with clinical data, is shown in Table VI. The first subdural fluid obtained varied

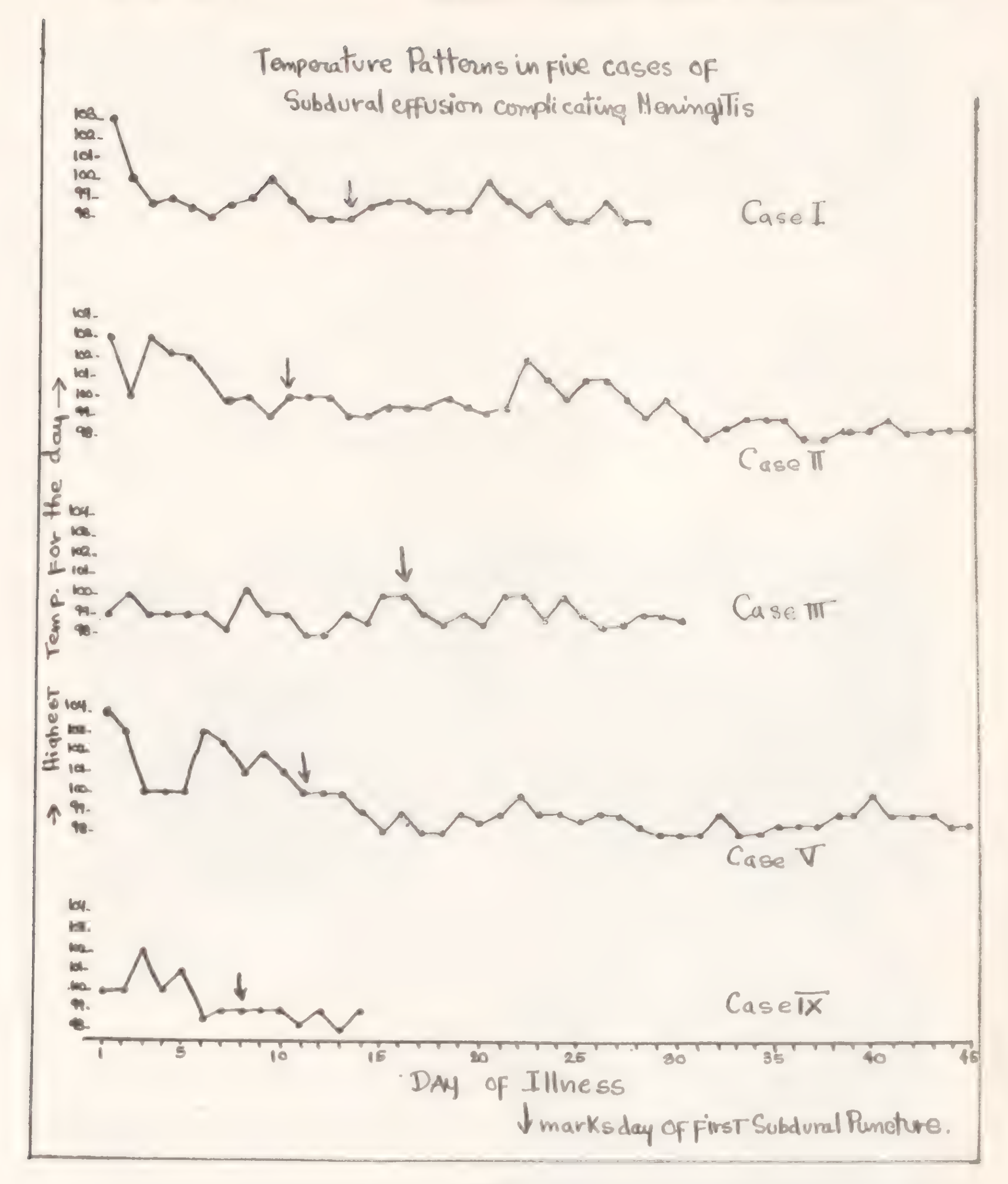


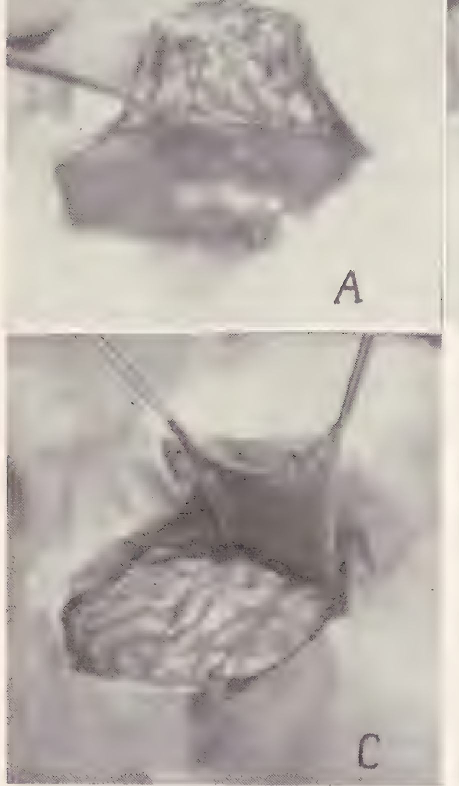
FIG. 1

in amount between one and 15 cc., but in some cases there may have been more, since we rarely remove more than 10-15 cc. at one time. Although amounts up to 1 cc. are not abnormal, in the patient in whom this amount was obtained, (Case VII), the fluid had a high cell count. The total white count fluctuated from two cells to 4,400. The differential count also varied widely in the different fluids. The sugar content was determined in eleven of the total seventeen specimens obtained and was always within the

normal range. Protein was always increased, the values being higher than those in the spinal fluid, which was examined coincidentally in six cases, two days earlier in two cases and three days earlier in one case. Twelve fluids were cultured and found sterile, including that of a patient (Case X) in whom subdural empyema was demonstrated at autopsy.

TREATMENT AND RESULTS

Treatment was conservative in most cases. Six responded to simple drainage by repeated puncture. Two patients who did not respond to conservative treatment underwent surgery. Both patients showed large collections of xanthochromic fluid within a neomembranous. Figure II shows the findings at operation (Case IV).





Findings at operation in subdural effusion complicating bacterial meningitis (Case IV).

A. Appearance of the lesion when the skull is opened. The dura has been retracted, revealing encapsulated fluid.

B. The sac has been punctured, and some of the xanthochromic fluid removed. Note the membrane that forms the sac.

C. The membrane has been retracted, showing the cortical surface after removal of sac and its contents.

FIG. 2

The postoperative course was stormy in one case, which will be presented, but both babies were discharged in good condition. Two patients died: one due to H. influenzae, on the third hospital day, on whom postmortem* revealed bilateral subdural empyema and one, due to enterococcus, will be summarized.

CASE REPORTS

Three case summaries will be presented: the first, a typical case due to H. influenzae, with a clear picture; the second, one of the patients who underwent surgery, and the third, a case due to enterococcus, an organism which we have not seen reported before now in association with this lesion.

Case II — R.A.C. — A nine-months old male was admitted to San Juan City Hospital on 4/19/54 with a five day history of high fever and vomiting. He had received penicillin and sulfadiazine for four days. Examination revealed a w.d., w.n. infant in mild opisthotonus, with bulging fontanelle and widened and bulging sutures, but alert and responsive. Temperature was 103º. The spinal fluid showed 2,030 cells, 97% of which were polimorphonuclears, sugar of 16 mgm / 100 cc., protein of 112 mgm / 100 cc.

Gram negative pleomorphic bacilli were seen on smear, which were shown by culture to be H. influenzae. He was put on full dosages of chloromycetin and sulfadiazine. The temperature came down in 24 hours but rose again on the second day and remained high, with fluctuations. On the fifth day, the temperature came down and the spinal fluid showed a drop in cells to 339 and a rise in sugar to normal levels but the patient remained irritable, with stiff neck, tense fontanel and vomiting. Streptomycin was added to the regime, but baby failed to improve. Three days later the spinal fluid showed further improvement, having only 56 cells, sugar of 55.4 and total protein of 57.2 mgm / 100 cc., but the irritability, vomiting, and abnormal signs persisted. On 4/28 bilateral subdural taps were performed, and 10 cc. of xanthochromic fluid were removed from the right space. This fluid showed 184 w.b.c. with 54% polys, sugar of 40 and protein of 915.6 mgm / 100 cc. Three cc. of fluid were removed from the left, not examined. Taps were repeated every two days, with removal of 10-18 cc. from the right subdural space on ten consecutive occasions. No further fluid was removed from the left. He was considered for surgery, but the amount of fluid diminished and finally dried completely. The last three punctures were negative.

---

*Dr. José Roberto Suarez, Department of Pathology.

Since discharge the patient was treated in the O. P. D. on several occasions for colds, ascariasis, gastroenteritis, and one episode of bronchopneumonia. He walked after sixteen months of age and spoke only single words at the age of 20 months. Physically he appeared well-developed and nourished, and the head remained normal in size.

Case V - C.M.M. — A four-months old male was admitted to S. J. C. H. on 3/8/55 with a seven day history of a cold. Four days prior to admission he developed fever and irritability. On the day before admission he started to vomit. He was first seen by a physician then. On examination he was conscious and irritable. Temperature was 104º The anterior fontanelle was bulging, the neck very stiff, the reflexes hyperactive, Kernig positive. The spinal fluid showed 2,880 cells, of which 92% were neutrophiles; sugar was 58.9 and total protein 258 mgm/100 cc. No organisms were seen on smear. The baby was put on large doses of penicillin, plus gantrisin and chloromycetin. He developed convulsions and was treated with sedatives. Temperature came down in 48 hours but the fontanel remained tense and the baby spastic. Beta hemolytic streptococcus was grown from both the spinal fluid and the throat. Two days later the temperature was still down and the baby improved.

On 3/13, five days after admission, baby spiked fever to 103º, which could not be explained on physical examination. On 3/15 the spinal fluid showed w.b.c. 126, normal sugar, protein of 58.5 mgm/100 cc. Fever came down gradually to 100º on 3/18, when subdural puncture was performed, and 10 cc. of cloudy xantho cromic fluid removed from the right subdural space, a small amount from the left. This fluid showed 2,800 white cells, 62% of which were polymorphonuclears, with 74 sugar and protein of 909 mgm/100 cc. On the next day fluid was removed from both subdural spaces. Patient continued to improve but large amounts of fluid continued to accumulate, in spite of treatment, and on 5/18/55 left craniotomy was done. At operation there was a large amount of xanthochromic fluid encapsulated in a sac of thick greenish yellow membrane which was adherent to the dura and to the cortex and was removed with difficulty, but completely. Pathological report:* Organizing granulation tissue. The patient had a febrile postoperative course for several days, marked by right sided convulsions and transient strabismus. The right effusion dried on repeated tapping. He was discharged on 7/24/55 in good condition.

Baby has been seen at follow-up on several occasions. He is

* Dr. Enrique Koppisch, Chief, Department of Pathology.

now two years old and mother believes his development to be comparable to that of her other three children at this age. He has no neurological or other physical complaints. He started walking at one year, now runs and climbs stairs alone. His speech is somewhat slow: first words at 15 months and still speaks only single words. In the behavior field, he is very aggressive, which bears observation, but may not be abnormal at two years.

The results of a psychometric examination** follow: "A psychometric evaluation reveals an I.Q. rating of 78, which may have been penalyzed by the patient's speech retardation. It is interesting to note that, according to the patient's mother, this speech retardation is a family pattern. This is an important factor to be considered in the interpretation of the I.Q.; since the speech retardation might be obscuring the patient's true level of intelligence. It should be pointed out in this connection that, since he is functioning well enough at other levels, he will probably profit from speech therapy.

A word of caution should be advanced regarding the reliability of the tests of intelligence in infants. These tests emphasize the maturational aspects of development. For this reason they measure a kind of "intelligence" that differs from the intelligence measured by tests standardized for children and adults. The latter emphasize the abilities required in our culture for success and adequate adjustment. For this reason, we would like to retest this child in the future to observe the quantitative and qualitative variation in his intellectual development."

Case VIII - R. P. A. — A 7½ month old male was in good health until three days prior to admission when he became very irritable. The next day he started to have mild fever, followed by vomiting on the same evening. He received 1,200,000 units of long acting penicillin. On the day of admission his temperature was higher and he received two teaspoons of a chlcromycetin preparation. On 5 19 56 the physician noticed a slight rigidity of the neck and referred the patient to the S. J. C. H. Physical examination at the time showed a normal fontanelle, doubtful Brudzinski, other reflexes normal. Temperature 103° Spinal fluid revealed 720 w.b.c., mostly polymorphonuclears, with sugar of 44 and protein of 67.5 mgm 100 cc. Smear showed a Gram positive pleomorphic organism which could not be readily identified. Baby was put on full dosage of penicillin, sulfadiazine and chloromycetin, all parenterally. The next day the temperature had fallen to normal. but there was more nuchal rigidity, and convulsions developed.

** Psyche Cattell's Infant Intelligence Scale administered by P. A. Sifre of the Department of Psychiatry, December 1956.

He appeared disoriented. By 5/21 temperature had started to climb again, but baby had improved considerably. In spite of temperatures reaching 102º and 103º, the clinical improvement was sustained until 5/24, when he appeared drowsy and not well. The organism, later identified as enterococcus, had been found sensitive to erythromycin, streptomycin, and chloromycetin, but resistant to penicillin. Penicillin and sulfadiazine were stopped, the dosage of chloromycetin was increased, and erythromycin added. On the sixth hospital day the baby started to convulse and vomited repeatedly, the fontanel became depressed. He was started on intravenous therapy again. Spinal tap showed 66 w.b.c., 67% polymorphonuclears, sugar of 76.6 and protein of 59.2. At the same time, bilateral subdural taps were performed. From the left side 6 cc. of slightly xanthochromic fluid were obtained, containing 16 w.b.c. (50% neutrophils), sugar of 55 and protein of 93.2. From the right, only 1 cc. of fluid was obtained, but it had a cell count of 206. There was not enough for other examinations. Baby continued to have generalized convulsions and failed to rally, and died on 5/26/56. No autopsy was performed.

DISCUSSION

The first accurate description of a subdural lesion is that by Ambroise Paré, who in his writings referred to a subdural hematoma which caused the death of Henry the Second of France in 1559.[2] Reports on cases of subdural hemorrhage not associated with obvious injury did not appear until the first half of the nineteenth century. Virchow, in 1857, suggested the term "pachymeningitis hemorrhagica interna", a condition which he believed primarily of inflammatory origin, although no evidence of infection could be found. Sherwood[21] quotes Deehle, who in 1890 reported 48 cases at autopsy in children below the age of eight years, occurring concomitantly with various illnesses, including four with purulent meningitis. Schwartz, in 1916, cultivated meningococcus from the fluid of a five months old infant. In Rosenberg's cases (1921), meningitis was said to be a common occurrence. The term "pachymeningitis hemorrhagica interna" was used for decades to describe all types of subdural lesions causing considerable confusion in the thinking and writings of the time.

Subdural lesions were described in the earlier reports most often at autopsy and in adults. In 1930, Sherwood[21] published 9 cases of chronic subdural hematoma in children. Ingraham and Heyl,[9] in 1939, focused attention on the frequency, and the clinical picture of chronic subdural hematoma in infants and children. They pointed out that because of rapid brain growth during the first years of life, the management should be different from that in

adults, and proposed a standard, somewhat radical program of treatment. The results in a series of 98 cases treated according to this system were published by Ingraham and Matson[10] in 1944. They showed that early diagnosis and adequate treatment would improve the prognosis considerably. This has been confirmed in their later publications.[11,12]

The role of infection, suspected but not generally accepted earlier, became established with Spitz et al's[25] report in 1945 of subdural empyema in meningitis, and confirmed in 1950 when McKay, Morissette, Ingraham and Matson[14] published their observations on effusions.

Subdural effusions have been seen by us in association with extracraneal disease, and also described by others.[5,6,7,8,19,21,24,27]

The lesion observed at operation in cases following meningitis is quite similar to that seen in chronic subdural hematoma, and consists of a neomembranous sac filled with fluid which may be xanthochromic, bloody, or both. The membrane is usually more ragged and adherent than that seen in subdural hematoma. Since the lesions are so similar pathologically, it is small wonder the older authors had such difficulty establishing etiological differences.

The pathogenesis of subdural accumulations of fluid is not clear. Margaret Smith[24] has recently written an excellent monograph on the subject of subdural effusions, to which the reader is referred for a full discussion of the theories of pathogenesis. There are several factors which may be applicable to the situation in meningitis.

The first is stretching or tearing of the pial veins as they cross the subdural space. This is presumed to be the mechanism of the effusions which have been observed after pneumoencephalography. In this connection, subdural taps have been suspected. Matson[13] states that tapping of the subdural space is "entirely safe", provided the strictest asepsis is observed and a "fairly exact routine" (described by him) followed. Margaret Smith[24] does not believe it should be a routine feature in the care of infants ill with meningitis. In the last Year Book of Pediatrics, Gellis[3] asks Gitlin if a subdural tap may cause an effusion. Gitlin feels that although the relationship is possible, it cannot as yet be supported by definite evidence. Gellis then states, "At present one must conclude that the chance of damage due to subdural tap is so small that the advantages of the procedure far outweigh the dangers."

Gitlin[4] has recently reported experimental evidence which contributes considerably to our understanding of pathogenesis. By performing quantitative and electrophoretic studies of blood and subdural fluid obtained simultaneously on the same patient he de-

monstrated that the albumin-globulin ratio is different; the relative proportion of albumin being higher in the subdural fluid. Since the albumin molecule is the smallest and would pass through the vessel wall more readily, he postulates that in subdural fluid accumulations, regardless of etiology, the basic mechanism is an effusion through damaged or irritated capillary walls.

Subdural effusions are known to occur in association with cerebral thrombosis.[5,6,7,25] Margaret Smith[24] believes that "thrombophlebitis and phlebothrombosis of the bridging veins might together account for most or all of the subdural effusions which follow disease processes outside the brain and its immediate coverings." She is impressed by the rarity of the subdural effusions in tuberculous meningitis, of which thrombophlebitis is not a feature. Thrombophlebitis could alter the permeability of the bridging veins to a variable degree, which would explain the qualitative, quantitative and bacteriological differences in the various fluids. This is at present the most suitable explanation for the occurrence of subdural effusion as a complication of purulent meningitis.

We have not attempted to classify the fluid accumulation into "effusion" or "empyema", for several reasons. There is such variation in the cellular characteristics of the fluids obtained, that while some might be called purulent or clear, the vast majority is borderline. Since the basic mechanism, as demonstrated by Gitlin, is an effusion, white cells in variable numbers could migrate through the altered capillary wall, whether it were damaged enough to allow its contents to escape, as seen by Spitz et al,[25] or its permeability only altered to a degree permitting diapedesis, as described by Menkin[17] in inflammation. The criterion of sterility on culture does not seem adequate for differentiation, since bacteria could have been present in many exudates at some time, and yet antibacterial therapy, or the healing process, caused sterilization of the exudate prior to the time the specimen was obtained, or suppressed the growth of bacteria in vitro. Furthermore, bacteria have been recovered from some "effusions." Our last case (Case X), was, without doubt, an "empyema", as seen at autopsy, and yet, cultures were negative.

Any consideration of prognosis must take into account the fact that cases developing complications are those of the most severe meningitis, and that the very circumstances that produce the effusion may be responsible for neurologic damage. The only follow-up study we have seen is that of Ingraham and Matson's[15] first fifty cases, who in 42 instances were explored for membrane formation. The study, although carried out in young children and over a relatively short term, shows encouraging results.

Since subdural effusion complicating meningitis is a recently described condition, not enough time has elapsed to evaluate the results of different plans of treatment and the prognosis. Treatment has varied from simple drainage by needle puncture to routine exploration for membrane formation, and removal of them when present. Today, many of those who have had the most experience, prefer conservative treatment by drainage through repeated punctures, until punctures are negative and the patient asymptomatic. Craniotomy is reserved for those who continue to display large amounts of fluid, particularly if bloody or of very high protein content, and those who continue to present neurologic abnormalities or pursue an unsatisfactory course after a trial on conservative therapy.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

1. Ten cases of subdural effusion complicating purulent meningitis have been presented.

2. The condition has been reported for the first time in a case of meningitis due to enterococcus.

3. The exact incidence of this complication in meningitis has not been determined, but is variously reported at 35-60%.

4. The clinical picture and indications for subdural puncture have been given.

5. While the majority of cases respond to repeated drainage by subdural puncture, some cases require surgical intervention.

6. Prognosis must be guarded, as it is the most severe cases of meningitis who are likely to develop effusions. Although not enough time has elapsed for adequate follow-up studies, and evaluation of therapeutic programs, it seems clear that early diagnosis and adequate therapy will improve the outlook considerably for these patients.

ACKNOWLEDGEMENT

We wish to express our appreciation to the Residents of the Pediatric Service for their zeal in the observation and care of these patients, as well as to Dr. Mercedes V. Torregrosa, Chief of the Clinical Laboratory, and the members of other Departments who have helped us in this work.

BIBLIOGRAPHY

1. Arnold, G. G.: Purulent and Serous Subdural Effusions in the Course of Purulent Meningitis, J. Ped., 39: 191, 1951.

2. Buchanan, D. N., in Mc. Quarrie, I. (ed.): *Brennemann's Practice of Pediatrics*, Vol. IV, Ch. VI, p. 1 (W. F. Prior Co., Hagerstown, Md., pub.; 1953).

3. Gellis, S.: (ed.), *The Year Book of Pediatrics*, p. 393, (Year Book Publishers, Chicago, 1956).

TABLE VI

MENDEZ CASHION & CORDERO: SUBDURAL EFFUSIONS COMPLICATING PURULENT MENINGITIS

Case No. Sex Age (Mos.) Adm. Date	Bact. Diag.	Antibacterial Rx â Adm.	Duration of Sympts. â Adm. (Days)	Hosp. Day of First Punct.	Reasons for Puncture	First Subdural and Chronologically Closest Spinal Findings: Source of Fluid and Date	Amount (cc)	Side	WBC	% Polys	Sugar (Mgm/ 100 cc)	Total Protein (Mgm/ 100 cc)	Culture	Am't (cc.) obtained at subsequent punctures	No. of punctures required to dry up the effusion	Hospital Stay (Days)
I. S.O. F. 4 1/22/54	B. paracolon intermediate	Penicillin 1 day Sulfad. 2 days, then No Rx 3 days	5	20	1. Persistent nuchal rigidity 2. Irritability 3. Opisthotomus — persistent	Subd. 2/11/54	?	?*	2	--	38.5	114.5	Neg.	0	1	29
						Sp. 2/9/54			22	35	39.4	89	Neg.			
II. R.A.C. M. 9 4/19/54	H. influenzae	Penicillin 4 days Sulfad. 4 days	5	9	1. Persistent nuchal rigidity 2. Persistent bulging fontanel 3. Slow initial deffervescence 4. Vomiting—persistent 5. Irritability	Subd. 4/28/54	10	Rt.*	184	34	40.6	915.6	Neg.	10 — 18	10	43
							3	Left*	--	--	---	---		0	1	
						Sp. 4/26/54			56	75	55	57.5	Neg.			
III. M.M.P. F. 4 10/9/54	Not determ.	Sulfad. 5 days	7	13	1. Vomiting and dehydration after initial improvement	Subd. 10/22/54	8	Left*	6	50	N .D.	94.5	---	6 — 8	2	31
						+ Sp. 10/22/54			0	--	N. D.	78.8	---			
IV. J.V.C. M. 12 11/24/54	H. influenzae	None	6	12	1. Persistent nuchal rigidity 2. Persistent abnormal reflexas	Subd. 12/6/54	15	Rt.*	?	?	82	959.2	---	2 — 15	4	50
							10	Left*	200	10	85	1353	---	3 — 10	Surgery 12/20/54	
						+ Sp. 12/6/54			48	--	59	27.6	---			
V. C.M.M. M. 4 3/8/55	B. hemolytic strep.	None	4	10	1. Recurrent fever on 6th day of Rx, after initial response	Subd. 3/18/55	10	Rt.*	2800	62	74	909	Neg.	10 — 20	12	133
						3/19/55	10	Left**	525	64	N. D.	2586	Neg.	10 — 18	Surgery 5/18/55	
						Sp. 3/15/55			126	60	55.3	58.5	---			
VI. M.G.C. M. 5 9/22/55	H. influenzae	Sulfad. 3 days	6	10	1. Slow initial deffervescence	Subd. 10/3/55	2	Rt.*	913	--	Q.N.S.	872	Neg.	2 — 15	8	36
						10/6/55	8	Left***	89	84	41	1484	---	6 — 8	2	
						+ Sp. 10/3/55			34	--	43	117	Neg.			
VII. R.P.A. M. 7½ 5/19/56	Enterococcus (Non-hem. Gm+pleomorphic heat resistant org.)	Bicillin 1,200,000 U. 1 day Chloro. 1 day	3	6	1. Persistent fever 2. Recurrent convulsions after temporary improvement 3. Irritability 4. Recurrent vomiting	Subd. 5/25/56	1	Rt.*	206	--	Q.N.S.	Q.N.S.	---	---	Only one done	7
							6	Left*	16	50	55.3	93.2	---	---	Only one done	
						+ Sp. 5/25/56			66	67	76	59.2	---			Dead
VIII. R.L.F.	H. influenzae	Sulfad. 2 days Penicillin 1 day	2	12	1. Persistently abnormal spinal fluid	Subd. 6/21/55	4	Rt.*	280	11	51.7	418.6	Neg.	3 — 5	4	42
							4	Left*	388	5	53.5	250.5	Neg.	3 — 6	3	
						+ Sp. 6/21/55			370	34	41	72	Neg.			
IX. N.E.S. F. 6 8/21/56	Not determ.	Sulfad. 5 days	5	8	1. Persistent drowsiness	Subd. 8/29/56	5	Rt.*	252	?	64	1918.4	---	0	1	14
							5	Left*	262	70	64	1910.0	---	0	1	
						+ Sp. 8/28/56			304	52	37.5	Q.N.S.	---			
X. H.L.O.C. M. 6 9/24/56	H. influenzae	Achromycin 7 days	7	2	1. In extremis p 48 h. of adequate Rx 2. Persistent fever	Subd. 9/26/56	3	Left*	4400	--	---	2071	Neg.	---	Only one done	2
							0	Rt.****						---	Only one done	Dead
						Sp. 9/24/56 (Adm.)			9840	85	39.3	369	Pos.			

* Fluid obtained at first puncture.
** Fluid obtained at second puncture.
*** Fluid obtained at third puncture.
**** Subdural empyema (bilateral) seen at autopsy.
\+ Coincidental with first positive subdural puncture.
--- No information.

4. Gitlin, D.: Pathogenesis of Subdural Collections of Fluid, Pediatrics, **16**: 345, 1955.

5. Gross, R. E.: Arterial Embolism and Thrombosis in Infancy, Am. J. Dis. Ch. **70**: 61, 1945.

6. Guthkelch, A. N.: Subdural Effusions in Infancy, 24 cases, Brit. M. J. **1**: 233, 1953.

7. Herzberger, E., Rotem, Y., and Braham, J.: Remarks on Thirty Three Cases of Subdural Effusion in Infancy, Arch. Dis. in Child. **31**: 155, p. 44, 1956.

8. Ingalls, T. H.: The Role of Scurvy in the Etiology of Chronic Subdural Hematoma, New England J. Med. **215**: 1279, 1936.

9. Ingraham, F. D., and Heyl, H. L.: Subdural Hematoma in Infancy and Childhood J. A. M. A. **112**: 198, 1939.

10. Ingraham, F. D., and Matson, D. D.: Subdural Hematoma in Infancy, J. Ped. **24**: 1, 1944.

11. Ingraham, F. D., and Matson, D.D.: Subdural Hematoma in Infancy, in Levine, S. Z. (ed.): *Advances in Pediatrics*. Vol. IV, 231-263 (Year Book Publishers, Chicago, 1949).

12. Ingraham, F. D., and Matson, D. D.: *Neurosurgery of Childhood*, p. 384 (Charles C. Thomas, pub., Springfield, Ill., 1954).

13. Matson, D. D.: Subdural Taps, *Ped. Cl. N. A.*, p. 240 (W. B. Saunders, publisher, Philadelphia, Feb. 1955).

14. Mc. Kay, R. J. Jr., Morissette, R. A., Ingraham, F. D., and Matson, D. D.: Collections of Subdural Fluid Complicating Meningitis due to Hemophilus Influenzae (Type B), New England J. Med., **242**: 20, 1950.

15. Mc. Kay R. J. Jr., Ingraham, F. D., and Matson, D.D.: Subdural Fluid Complicating Bacterial Meningitis. J. A. M. A. 152: 387-391, 1953.

16. Meneghello, J. y Aguiló, C.: Derrame Subdural y Meningitis Aguda Purulenta, Rev. chilena de ped. **22**: 91, 1951.

17. Menkin, Valy: Newer Concepts of Inflammation, p. 14, (Charles C. Thomas, Publisher, Springfield, Ill., 1st ed., 1950).

18. Osler, William: Principles and Practice of Medicine, 10th ed., p. 961 (D. Appleton and Co., publisher, New York, 1926).

19. Penfield, W. G.: Subdural Effusion and Internal Hydrocephalus, Am. J. Dis. Child. **26**: 383, 1923.

20. Ried, H. L.: Subdural Effusions in Pyogenic Meningitis, Cl. Proc. Ch. Hosp. **7**: 182, 1951.

21. Sherwood, D.: Chronic Subdural Hematoma in Infants, Am. J. Dis. Ch. **39**: 980, 1930.

22. Smith, H. V., and Crothers, B.: Subdural Fluid as a Consequence of Pneumoencephalography, Pediatrics **6**: 375, 1950.

23. Smith, Margaret H. D., Dormont, R. E., and Prather, G. W.: Subdural Effusions Complicating Bacterial Meningitis, Pediatrics **7**: 34, 1951.

24. Smith, Margaret H. D.: Subdural Lesions in Childhood, with Special Reference to Infectious Processes, in Levine, S. Z. (ed.): *Advances in Pediatrics*, Vol. VIII, 165-189 (Year Book Publishers, Chicago, 1956).

25. Spitz, E., Pollack, A. and Angrist, A.: Subdural Suppuration Originating in Purulent Leptomeningitis, Arch. Neurol. Psych. **53**: 144, 1945.

26. Steinberg, S. S. and Murphy, J. P.: Subdural Hygroma Complicating Meningococcic Meningitis, J. Neurosurg. **8**: 671. 1951.

27. Stevens, H. and Williams, J. M.: Subdural Effusions in Infancy, Med. Ann. D. C., **22**: 169, 1953.

CARCINOID TUMORS OF THE RECTUM WITH METASTASES

(REPORT OF TWO CASES)

RAUL A. MARCIAL-ROJAS, M.D.[1]

and

F. HERNÁNDEZ-MORALES, M.D.[2]

Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract were first considered as a separate entity by Lubarsch[10] when he first noted their lack of glandular formation, slow rate of growth, lesser tendency to metastasize and their cellular dissimilarity to the usual adenocarcinoma of the gastrointestinal tract. He did not fail to recognize their malignant nature and labelled them as "little carcinomata." The designation carcinoid was first used by Obendorfer[15] to emphasize their carcinoma like appearance against their benign clinical behavior. Their malignant potentialities have been definitely recognized and re-emphasized in numerous recent reports[5,14,17,20,25] and the fact that carcinoids of certain primary sites metastasize to regional lymph nodes and distant viscera is not unknown. Ritchie and Stafford[20] in a survey of the literature up to 1944 demonstrated that 126 out of 332 carcinoids (37.9%) had associated metastases. Most of these were nonappendiceal tumors but the presence of metastases from appendiceal carcinoids is definitely established[1,4] and at least twenty-three cases have been reported in the literature.

The small intestine is the seat of most malignant nonappendiceal carcinoids. These comprise 23% of the malignant tumors of the small bowel. The first rectal carcinoid was reported by Saltykow[22] in 1912. Carcinoid tumors of the rectum have been reported with increasing frequency[3,6,7,13,16,18,19,21,23,25] in the last few years. The fact that Buchanan et al[2] encountered 77 carcinoids of the rectum up to 1952 and only one year later Mazrek et al[11] were able to compile 103 cases is definite evidence that these tumors are being recognized more frequently than formerly. Several other cases have been reported afterwards[9] and the true incidence of rectal carcinoids is undoubtedly higher than is indicated by the reported cases. One of the authors (R.A.M.-R.) has seen five of these tumors in the last three years. In spite of the rapidly increasing reports of rectal carcinoids only fifteen of them have

1. From the Department of Pathology of the University of Puerto Rico Medical School and the Isaac González Martínez Oncologic Hospital, San Juan, Puerto Rico.

2. Clinical Professor of Medicine (Gastroenterology) University of Puerto Rico Medical School, San Juan, Puerto Rico.

shown associatel metastases. We wish to report the sixteenth and seventeenth recognized instances of metastasizing rectal carcinoids.

Case I: A 63 year old Puertorican mulatto was admitted to the Río Piedras Municipal Hospital on February 5, 1954, because of left lower quadrant pain, constipation and vomiting of three months duration. Rectal examination disclosed a hard, rounded mass, 1.5 cm. across and located about five inches from the ano rectal line at the right lateral wall. The liver was enlarged four fingerbreadths below the costal margin at the right midclavicular line. It was nodular and slightly tender. No other pertinent findings were encountered in the physical examination except for slight cardiac enlargement and a systolic murmur at the apex. A biopsy from the tumor was diagnosed as carcinoid. After adequate preoperative evaluation and therapy a combined abdominoperineal prectosigmoidectomy was performed on March 5, 1954, in view of the size of the tumor and its degree of infiltration. Hepatic metastases were confirmed at laparotomy and the operation was considered a palliative one. Twenty days after the operation the patient suddenly expired. An autopsy was not performed.

The surgical specimen consisted of a cuff of anal mucosa 2 cm. long and a segment of rectum and sigmoid colon altogether measuring 16 cm. Two centimeters from the anorectal line the rectum showed a hard, yellowish nodule 1.5 cm. across and covered by intact mucosa. Similar but much smaller nodules were encountered around the larger one. The tumor extended through the muscular wall into the pericolic tissues forming an extrarectal mass 6 cm. in transverse diameter and mostly composed of numerous matted lymph nodes replaced by neoplasm. Microscopically the tumor was a typical carcinoid composed of clusters and cords of prismatic cells with round or elliptical nuclei containing finely granular chromatin. The cytoplasm was eosinophilic and faintly granular. Some of the tumor cells were frequently arranged in rosette formation. Argentophilic granules were not demonstrated in silver stains. The stroma is scanty. Most of the tumor was encountered beneath the mucosa and showed a rather prominent tendency to lymphatic invasion. Several lymph nodes were replaced by similar tumor. The colon was also the seat of a heavy infestation with Schistosoma mansoni and numerous pseudotubercles and ova were encountered in the wall of the bowel. Some of the pelvic lymph nodes also presented similar parasitic lesions.

Case II: A 67 year old Puertorican mulatto was seen for the first time in July 21, 1955 complaining of chronic constipation made worse during the last fifty-five days. For about six months he had noticed bloody phlegm per rectum with each bowel movement. He was seen by a general practitioner who found hemor-

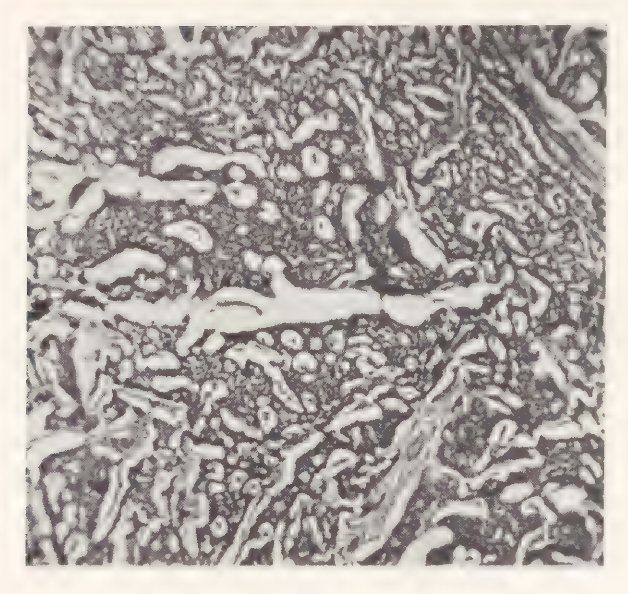


Fig. 1

Typical carcinoid tumor from the primary lesion of Case 1. (80X)

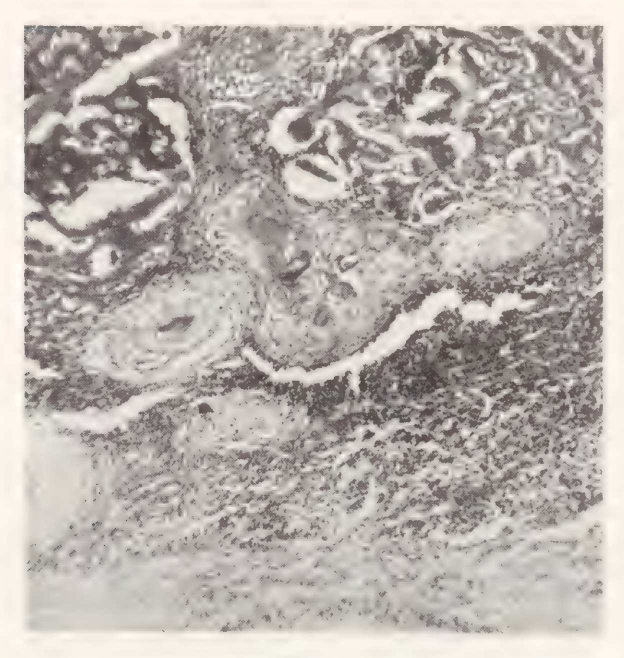


Fig. 2

Metastatic carcinoid in pelvic lymph node together with numerous schistosomal pseudotubercles. (Case 1. (80X)

rhoids on rectal examination and therefore prescribed local treatment for them. On physical examination he was found to have generalized vitiligo. Digital examination of the anus and rectum revealed the presence of external and internal hemorrhoids. A hard mass could be palpated at about five inches from the anus Rectoscopy disclosed an annular lesion encircling the wall of the rectum and partially obstructing its lumen. Study of the rectosigmoid with the help of barium enema confirmed the presence of a napkin ring deformity at about five inches from the anus and extending for a distance of 2 cm. Biopsy disclosed several groups of tumor cells in the submucosa suggesting the possibility of a rectal carcinoid or a small cell carcinoma. A pull-through type of proctosigmoidectomy was performed on August 2, 1955.

The surgical specimen was composed of the rectum and sigmoid altogether measuring 40 cm. in length. Eight centimeters from the distal line of resection there was a large tumor, 6 cm. across, completely encircling the wall and for the most part located submucosally. The mucosa over the lesion presented small zones of ulceration. The tumor infiltrated deeply and extended to the pericolic fat. Numerous lymph nodes recovered were replaced by tumor. Microscopically the tumor mostly occupied the submucosa and the higher infiltrative tendency was towards the muscular coats and pericolic fat. The tumor was formed by numerous groups and cords of rounded or polygonal cells with scanty eosinophilic cytoplasm and hyperchromatic nuclei. The chromatin network was finely granular. The tumor cells were arranged in clusters and cords with only minimal attempt to glandular formation There were small areas of mucus production. The lymphatics in the submucosa, muscular coats and subserosa exhibited rather extensive involvement. Twelve lymph nodes were replaced by similar tumor.

The patient had an uneventful recovery but in November, 1955, he had a local recurrence at the line of anastomoses. Exploratory laparotomy disclosed disseminated disease up to the root of the mesentery. The patient died two months later. An autopsy was not performed.

Discussion: The first case was a typical carcinoid histologically which fulfilled the fundamental criterion of malignancy in that it had metastasized. The second case had an atypical histologic pattern which offered great difficulty for accurate classification. It presented occasional ill defined glands with mucus production and slight irregularity in the size and shape of the cells. Production of mucus in apparently typical carcinoids has been reported by others.[5-7] Furthermore Stout[24] noted some definite differences between carcinoids of the rectum and those in other lo-

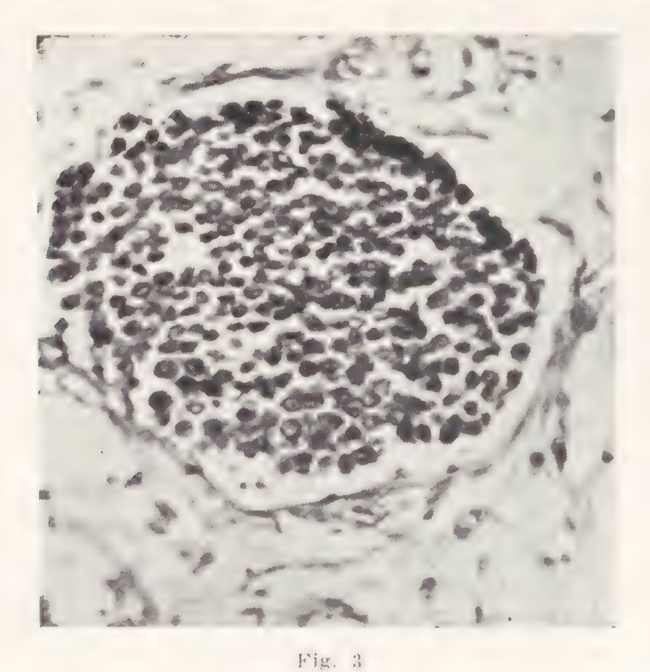


Fig. 3

Carcinoid cells markedly distending a subserosal lymphatic. Case 2 (360X)

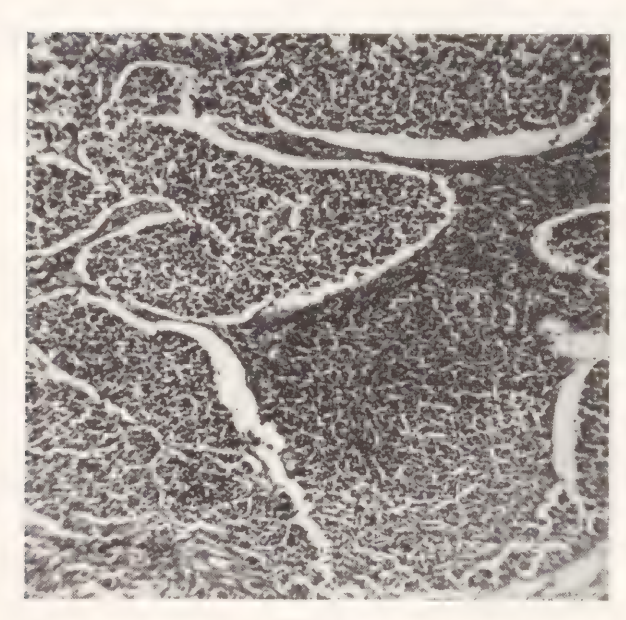


Fig. 4

Metastatic carcinoid in lymph node. Case 2 (80X)

cations. It should also be stated that the microscopic differential diagnosis between carcinoids and small cell anaplastic carcinomas of the colon at times can be extremely difficult.[17,23] In this case the following diagnosis were offered by several consultants: atypical carcinoid, anaplastic carcinoma with carcinoid characteristics and anaplastic small cell carcinoma.

We agree that there are many unsettled issues about carcinoid tumors, their origin,[12,21] subsequent clinical course and treatment. Regarding the latter two, which are of the utmost importance, both for the patient and clinician, we believe in the individualization of cases. There is not the slightest doubt in our minds that small carcinoids, though slowly growing with time they will become frankly invasive and metastasize. These small lesions are frequent enough to have shown us that complete cure can be accomplished with a wide local excision in the great majority of them. However when the lesion recurs or is large and clinically one feels that it is deeply infiltrating a more radical approach should be performed as in the two cases here reported. It should also be emphasized that when the tumor is beyond the classical limits of operability still most of the lesion should be removed as the tumor is slowly growing and these patients may go living asymptomatic for long periods of time before succumbing to their disease.

Multiple primary carcinoid tumors of the rectum are not infrequent,[8,19] thus the patient should be carefully examined at intervals, not only to follow the treated lesion but to discover any other primary lesion that might develop.

It is of interest to note, that as in our two cases, most carcinoids show a great tendency to enter lymphatic channels early and expand them by their growth but to metastasize slowly to regional lymph nodes.

The tumor in the first case was accompanied by a severe infestation with schistosomiasis, both in the primary and the metastatic lesions. This we considered purely coincidential in view of the frequency of this disease among the general population of Puerto Rico. In a careful analysis of the general incidence of schistosomiasis in the colon among over 1600 autopsies and surgical specimens without neoplastic lesions and compared with over 200 cases harboring primary colonic neoplasm no causal relationship could be established between schistosomiasis and primary benign and malignant tumors of the bowel.[11]

SUMMARY

(1) A complete review of the literature regarding rectal carcinoids has been attempted.

(2) The sixteenth and seventeenth recorded cases of malignant rectal carcinoids with metastases have been presented.

(3) Some of the problems regarding the diagnosis and treatment of these tumors have been discussed.

BIBLIOGRAPHY

1. Altman, V., and Mann. N.: Metastasizing Carcinoid Tumor of the Appendix and Cecum. Am. J. Surg., **76**: 434-439, 1948.

2. Buchanan, F. T., Smith, A. M., and Meredith Alrich, E.: Carcinoid Tumors of the Rectum, Report of Four Cases. Surgery, **33**: 909-914, 1953.

3. Cohen, E. F.: Carcinoid Tumors of the Rectum. Am. J. Surg., **84**: 617-619, 1952.

4. D'Ingianni, V.: Carcinoid of the Appendix with Metastases. N. Orleans M. & S. J., **99**: 158-161, 1946.

5. Dockerty, M. B., and Ashburn, F. S.: Carcinoid Tumors (so-called) of the Ileum. Arch Surg. **47**: 221-246, 1943.

6. Epps, C. H., White, R. N., and Hanan, E. B.: Metastasis of Rectal Carcinoid to the Broad Ligament. J.A.M.A., **149**: 1205-1209, 1952.

7. Horn, R. C., Jr.: Carcinoid Tumors of the Colon and Rectum. Cancer, **2**: 819-837, 1949.

8. Jackman, R. J.: Submucosal Nodules of the Rectum; Diagnostic Significance. Proc. Mayo Clinic., **22**: 502-504, 1947.

9. Minster Kunkel, W., Jr., Waugh, J. M., and Dockerty, M. B.: Carcinoid of the Rectum with Metastasis: Report of a Case. Ann. Surg. **139**: 224-229, 1954.

10. Lubarsch, Otto: Ueber den primären Krebs des Ileum nedst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs and Tuberculose. Virchows Arch. F. path. Anat., **111**: 280-317, 1888.

11. Marcial-Rojas, R. A. and Medina, R.: Unpublished data.

12. Masson, P.: Carcinoids (Argentaffin-cell Tumors) and Nerve Hyperplasia of the Appendicular Mucosa. Am. J. Path., **4**: 181-212, 1928.

13. Mayo, H. W., and McKee, E. E.: Carcinoid of the Rectum. Arch. Surg., **62**: 506-513, 1951.

14. Mazrek, R. G., Jr., Godwin, M. C., Mohardt, J.: Carcinoid Tumors. A Clinical ad Pathologic Study of 27 Cases. Surg., Gynec. & Obst. **96**: 661-673, 1953.

15. Obendorfer, S.: Karzinoide Tumoren des Dünndarms. Frankf. Ztschr. F. Path., **1**: 426, 1907.

16. Pearson, C., and Fitzgerald, P. J.: Carcinoid Tumors of the Rectum; Report of Three Cases, Two With Metastases. Ann. Surg., **128**: 128-143, 1948.

17. Pearson, C., and Fitzgerald, P. J.: Carcinoid Tumors — Re-emphasis of Their Malignant Nature: Review of 140 Cases. Cancer, **2**: 1005-1026, 1949.

18. Raven R. W.: Carcinoid Tumors of the Rectum. Proc. Roy. Soc. Med., **43**: 675-677, 1950.

19. Rigdon, R. H., and Fletcher, D. E.: Multiple Argentaffin Tumors (Carcinoids) of the Rectum. Am. J. Surg., **71**: 822-824, 1946.

20. Ritchie, G. and Stafford, W. T.: Argentaffin Tumors of the Gastrointestinal Tract. Arch. Path., **38**: 123-127, 1944.

21. Rosser, C.: Carcinoid (neurocrine) Tumors of the Rectum. Surg., Gynec. and Obst., **93**: 486-490, 1951.

22. Saltykow, S.: Ueber die Genese der "karzinoiden tumoren", sowie der "Adenomyome" des Darmes. Beitr. z. path. Anat. U.z. allg. Path. **54**: 559-594., 1912.

23. Shepard, R. M., Strug, L. H., and DiLeo, J. H.: Carcinoid Tumors of the Rectum. Surgery, **29**: 205-209, 1951.

24. Stout, A. P.: Carcinoid Tumors of the Rectum Derived from Erspamer's Pre-enterochrome Cells. Am. J., Path., **18**: 993-1009, 1942.

25. Tavenner, M. C., Bacon, H. E., and Peale, A. R.: Carcinoid Tumors of the Rectum. J. Internat. Coll. Surgeons, **16**: 265-284, 1951.

QUINCUAGESIMA CUARTA

ASAMBLEA ANUAL

DE LA

ASOCIACION MEDICA DE PUERTO RICO

NOVIEMBRE 19-23, 1957

HAGA SUS RESERVACIONES PARA LA EXHIBICION DE SUS PRODUCTOS



'Vi-Mix Drops'

(MULTIPLE VITAMIN DROPS, LILLY)

...the most potent formula of its kind

'Vi-Mix Drops' protect moisture-labile vitamins by keeping them in powder-dry form until *ready for use*. Pharmacist or mother simply adds the liquid of one bottle to the bottle containing the powder. The unique dual packaging also allows for an exceptionally high vitamin B_{12} and C content. This makes 'Vi-Mix Drops' the most potent formula of its kind.

Each 0.6 cc. provides:

Thiamin Chloride	1 mg.
Riboflavin	1 mg.
Pyridoxine Hydrochloride	0.5 mg.
Pantothenic Acid (as Sodium Pantothenate)	3 mg.
Nicotinamide	10 mg.
Ascorbic Acid	75 mg.
Vitamin B_{12} (Activity Equivalent)	3 mcg.
Vitamin A Synthetic	5,000 U.S.P. units
Vitamin D Synthetic	1,000 U.S.P. units

Dose: Under 6 months—0.3 cc. daily.
Over 6 months—0.6 cc. daily.
Supplied: In 30-cc. and 60-cc. sizes.

Lilly

QUALITY / RESEARCH / INTEGRITY

A distinguished member of the Lilly family of vitamins

ELI LILLY PAN-AMERICAN CORPORATION
Indianapolis 6, Indiana, E.U.A.

ASAMBLEA ANUAL: Noviembre 19-23, 1957

BOLETIN

DE LA

ASOCIACION MEDICA DE PUERTO RICO

VOL. 49 ABRIL, 1957 NO. 4

Entered as second class matter, January 21, 1931 at the Post Office at San Juan, Puerto Rico, under the act of August 24, 1912.



OFICINA ADMINISTRATIVA:

Edificio de la Asociación Médica de Puerto Rico, Ave. Fernández Juncos, Parada 19, Apartado de Correos 9111, Santurce, P. R.

FECHA DE PUBLICACION:

Día último de cada mes.

TRABAJOS ORIGINALES:

Los trabajos originales deben ser enviados al presidente de la Junta Editora, Apartado de Correos 9111, Santurce, P. R., o entregarse directamente en la Secretaría de la Asociación Médica, Avenida Fernández Juncos, Parada 19, Santurce, P. R.

Los originales deben venir escritos a máquina, a doble espacio.

No se devuelven originales. Los autores son responsables de las opiniones que emitan en sus artículos. Ningún artículo publicado en el Boletín podrá ser reproducido sin la previa autorización escrita del Presidente de la Junta Editora.

CITAS BIBLIOGRAFICAS:

Las citas bibliográficas deberán mencionar, en el siguiente orden de sucesión: apellido del autor; iniciales de sus nombres; título del trabajo; título del periódico (abreviado); volumen, página y año. Las citas llevarán un número de acuerdo a su orden de presentación en el texto y correspondiente a la numeración colocada al final.

Ejemplo: 1. Koppisch, E.: Pathology of Arteriosclerosis, Bol. Asoc. Med. de P. R., **46**: 505, (Noviembre) 1954.

ILUSTRACIONES:

Las fotografías que acompañen el artículo deberán estar bien presentadas. Los dibujos y esquemas deberán estar hechos en tinta negra sobre papel blanco. Todas las ilustraciones deberán estar numeradas y se deberá indicar la parte superior de las mismas. Cada ilustración deberá venir acompañada de la leyenda correspondiente.

ANUNCIOS Y SUSCRIPCIONES:

Información en relación con anuncios y suscripciones será suministrada a solicitud en la Secretaría de la Asociación. Todo material de anuncio está sujeto a la aprobación de la Junta Editora.

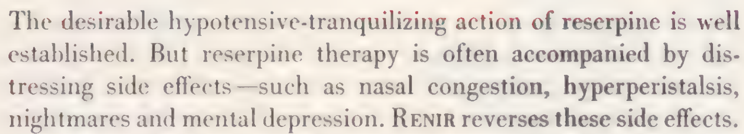
SUSCRIPCION:

$5.00 al año.

"...complete relief with continued favorable therapeutic response."[1]

RENIR

Reserpine with a safety factor


The desirable hypotensive-tranquilizing action of reserpine is well established. But reserpine therapy is often accompanied by distressing side effects—such as nasal congestion, hyperperistalsis, nightmares and mental depression. RENIR reverses these side effects.

In RENIR, the action of reserpine is counterbalanced by small doses of ephedrine. Investigators state that "these two drugs act together to give a true synergistic response in that the untoward effects of each are counteracted and the desirable therapeutic effects of each are enhanced." They add that "ephedrine, in the small doses indicated . . . did not interfere with the hypotensive action."[1]



Indications: In the treatment of mild, moderate and labile hypertension. Also anxiety and tension states; mild to severe neurosis.

Suggested Dosage: For hypertension, 1 to 3 tablets daily. As a tranquilizer in mentally disturbed states, 2 to 4 tablets daily.

Supplied: Tablets containing reserpine 0.25 mg., and ephedrine 8.0 mg., in bottles of 100 and 1000.

Contraindications: To be used with caution in patients with peptic ulcer, mental depression, cardiac conditions and related disorders.

Literature and Samples on Request

[1]Feinblatt, T.M., Feinblatt, H.M., and Ferguson, E.A.: Rauwolfia-Ephedrine, As a Hypotensive-Tranquilizer. J.A.M.A. *161*:424 (June 2, 1956).

THE S. E. MASSENGILL COMPANY

BRISTOL, TENNESSEE • NEW YORK • KANSAS CITY • SAN FRANCISCO

Distribuideres: COMERCIAL GODEL - Calle Europa 802
Tel. 3-1061 — Santurce, P. R.
P. O. Box 1081 — San Juan, P. R.

a full day's work in comfort
for people troubled with **hemorrhoids**

Offering greater convenience and accuracy of dosage, Nupercainal Suppositories give the same prompt, safe, lasting relief from discomfort of hemorrhoids so long associated with Nupercainal Ointment. Nupercainal Suppositories relieve the **itching, burning,** and **pain** of hemorrhoids — yet contain no narcotics to mask serious rectal disease.

Supply: Nupercainal Suppositories, each containing Nupercaine base 2.5 mg., zinc oxide, bismuth subgallate, acetone sodium bisulfite 0.05% (as a preservative) and cocoa butter; boxes of 12.

Also available: Nupercainal Ointment and Cream.



new **Nupercainal®** (dibucaine CIBA)

Suppositories

CIBA
SUMMIT, N.J.



óptima en
la higiene
femenina

clarbon

Por su indiscutible elegancia cosmética, **clarbon** satisface aún a las damas más escrupulosas. La eficacia terapéutica de **clarbon,** unida a sus propiedades como ducha detersoria, desodorante y desinflamante, son razones que explican su preferencia para la higiene rutinaria de la mujer. La solución de **clarbon,** con su grado pH 3.5 a 4.5, restaura la acidez normal del conducto vaginal y su baja tensión superficial aumenta su eficacia terapéutica. La ducha vaginal con **clarbon** se prepara fácilmente, disolviendo dos cucharaditas llenas del polvo, por cada litro de agua tibia, aplicándose luego como irrigación en la forma acostumbrada. El polvo clarbon se presenta en tarros de tres onzas.

THE S. E. MASSENGILL COMPANY
Bristol, Tennessee

Distribuidores: Comercial Godel, Inc. • Calle Europa 802, Santurce, P.R. • Tel. 3-1061 • P.O. Box 1081, San Juan, P.R.

DOBLEMENTE RICO*!

*Rico en **SABOR!**

*Rico en **VITAMINAS!**

JUGO DE TOMATE LIBBY'S

DELICIOSO!

NUTRITIVO!

SALUDABLE!

Si quiere lo mejor pida la marca Libby's

Libby's

TOMATO JUICE

Para el Tratamiento de las ANEMIAS

armatinic
activado capsuletas



Cada capsuleta de ARMATINIC ACTIVADO contiene:

Sulfato Ferroso Desecado..........	200 mg.
*Crystamín......................	10 mcg.
Acido Fólico.....................	1 mg.
Acido Ascórbico (Vitamina C)........	50 mg.
† Hígado Fracción II, N. F. con Duodeno Desecado..........	350 mg.

*La Vitamina B_{12} Cristalina de los Laboratorios Armour
† El hígado se digiere parcialmente con una cantidad igual de duodeno durante el proceso de manufactura.

PRESENTACIÓN: Frascos de 50 y 100.

Vitamina B_{12} con "activador" más concentraciones efectivas de todos los demás principios hemopoyéticos para asegurar una rápida y completa respuesta hemopoyética.



armatinic
el nuevo LIQUIDO hematínico

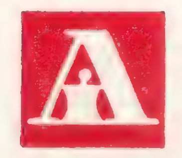
Cada onza flúida de ARMATINIC LIQUIDO contiene:

Fracción Hepática I (Clarificada)....	1.25 gm.
Citratos de Hierro y Amonio F.E.U...	1.30 gm.
Acido Fólico...................	2.0 mg.
*Crystamín.....................	20.0 mcg.

PRESENTACIÓN: Frascos de 4 y 8 oz.

*La Vitamina B_{12} Cristalina de los Laboratorios Armour

Para una efectiva y rápida respuesta clínica y un sabor refrescante. El Armatinic Líquido suministra Vitamina B_{12} Cristalina con hígado clarificado y otros importantes principios hemopoyéticos en una forma líquida, fácil de tomar, con un sabor agradable.



THE ARMOUR LABORATORIES CHICAGO 11, ILLINOIS, E. U. A

Preparaciones de Reputación Mundial

TERAPEUTICA FISIOLOGICA MEDIANTE LA INVESTIGACION BIOQUIMICA

This advertisement appears in the November, 1952 issue of the following publications:
America Clinica El Farmaceutico Sinopsis Medica Internacional

Distribuidores: LUIS GARRATON, INC.,
Ave. Ponce de León - Pda. 25
Santurce, P. R.

una gota da alivio y protección

constituye el tratamiento moderno de una gran variedad de dermatosis

loción tópica

HYDELTRACIN

MARCA DE FABRICA

PREDNISOLONA-NEOMICINA

El prurito, la inflamación y otras dolorosas manifestaciones alérgicas ceden rápidamente a la poderosa acción local de la prednisolona . . . y la neomicina previene, o contribuye a eliminar, las infecciones secundarias que suelen complicar las dermatosis.

HYDELTRACIN tiene la agradable consistencia de una loción de tocador. No mancha la ropa ni tiene olor a medicamento. La facilidad con que se difunde permite hacer llegar su acción terapéutica a las hendiduras más diminutas, zonas pilosas, costrosas, escamosas y humectantes, así como a las áreas vesiculares que no deben friccionarse con la aplicación de ungüentos.



MERCK SHARP & DOHME INTERNATIONAL
Division of Merck & Co., Inc.
161 Avenue of the Americas, New York 13, N. Y., U. S. A.



Paladac

nueva preparación vitamínica de sabor agradable en forma líquida

El delicioso sabor a naranja de esta nueva preparación vitamínica acuosa (no alcohólica) es tan agradable, y su color y aroma a jugo de naranja son tan tentadores, que la mayoría de los niños sencillamente no pueden resistirlo.

Asegurada así la cooperación de los niños, las nueve importantes vitaminas del PALADAC proporcionan la terapéutica vitamínica completa tan necesaria para el niño que está creciendo. Tiene otras ventajas también. Fluye fácilmente, no requiere refrigeración, y puede administrarse solo o mezclado con leche, frutas, jugos y otros alimentos.

Cada cucharadita (4 cm.³) de PALADAC contiene:

Vitamina A	5,000 U.
Vitamina D	1,000 U.
Vitamina C (ácido ascórbico)	50 mg.
Vitamina B_1 (clorhidrato de tiamina)	3 mg.
Vitamina B_2 (riboflavina)	3 mg.
Nicotinamida	20 mg.
Acido pantoténico (sal sódica)	5 mg.
Vitamina B_6 (clorhidrato de piridoxina)	1 mg.
Vitamina B_{12} (cristalizada)	5 microgramos

DOSIFICACION

Lactantes, ½ cucharadita diariamente. Niños y adultos, 1 cucharadita o más diariamente.

El PALADAC se suministra en frascos de 120 cm.³



S-J-9-54

Parke, Davis & Compañía
Laboratorios Principales, Detroit, Mich., E.U.A.
Buenos Aires Caracas Habana México Panamá Puerto Rico Rio de Janeiro

BOLETIN

DE LA ASOCIACION MEDICA DE PUERTO RICO

VOL. 49 ABRIL, 1957 NO. 4

STUDIES ON BLOOD PROTEINS IN HEALTHY PUERTO RICAN ADULTS AND IN VARIOUS ANIMAL SPECIES

A PLEA FOR STANDARDIZATION OF PAPER ELECTROPHORESIS; THE BIURET-ALBUMIN EQUIVALENT CONVERSION FACTOR*

*RAMÓN M. SUÁREZ SR., SARA T. DE OLAVARRIETA, ROBERTO BUSÓ, RAMÓN M. SUÁREZ JR. and JUAN SABATER***

It has been our policy to establish normal standards for our own people, so as to account for variables such as race, climate, diet and environment. In the present study of total proteins and serum protein fractions we have also included some of the common laboratory animals, as well as other animal species found on the island.

The present report is based on determination performed on 51 healthy adults of ages between 20 and 59, and 55 apparently healthy old people whose ages varied between 60 and 89. In the younger age group there were 21 women and 30 men. In the group of old persons, 22 women and 33 men were studied.

Of the experimental animals we studied the blood proteins of the monkey, the dog, and the guinea pig. Total blood proteins and proteinograms on filter paper were also obtained from the bull, the calf, the rooster and the chicken.

In the determinations of total blood proteins we have used two methods. A chemical method: the biuret reagent and a method based on the physical properties of the serum. The latter is a simple refractometer made by Hitachi in Japan. Both methods seem to correlate quite closely.

Although Cohn and collaborators have separated more than a dozen protein fractions from human serum and we know that there are in the blood serum other proteins such as enzymes, fibrinogen, prothrombin, hormones and antibodies of one sort or

* Read at the annual meeting of the P. R. Medical Association, Santurce, P. R. — Dec. 14, 1956.

** From Fundación de Investigaciones Clínicas and Staff of Hospital Mimiya, Santurce, P. R.

another; our study is limited to the five fractions which are readily separated and identified in the electrophoretic pattern of normal serum: albumin, $alpha_1$globulin, $alpha_2$globulin, beta globulin and gamma globulin. The lipoproteins are usually found intermingled with the alpha and beta globulins and the antibodies make up part of the gamma globulin which is often contaminated with traces of fibrinogen.

Tiselius[1] in his Nobel prize lecture (1948) gave credit to Hittorf (1853) and to Oliver Lodge (1866) for having first used an electric current to separate substances held in solution. The terms "cataphoresis" and "electrophoresis" were first offered by Hardy (1899) in England and Michaelis (1909) in Germany. Block, Durrum and Zweig[2] claim that the first report on the use of paper electrophoresis appears to have been that of König, published in Portuguese on the same year (1937) that Tiselius reported his famous "moving boundary" method.

The quantitative determinations of the protein fraction began in 1949 with the "retention analysis" principle of Wuland applied to amino acids separated by paper electrophoresis. In 1948 Block and in 1949 Bull successfully applied photoelectric scanning to paper chromatograms. Cremer in 1950 and Turba also in 1950 made paper electrophoresis quantitative for proteins by dye elution technique and on the same year Grassmann described direct photoelectric scanning of dyed paper electrophoresis patterns of serum.

It is obvious now that the estimation of protein fractions after their separation by electrophoresis in filter paper and subsequent staining may be performed by excision, elution, colorimetric estimation or by direct photometry either intermittent or continuous.[3] The methods, technics and apparatus used by different investigators vary so radically that the medical literature is full of contradictory reports and of possible errors.

For instance, Jencks, Smith & Durrum[4] claim that the electrophoretic pattern is "virtually pathognomonic" in multiple myeloma, nephrotic syndrome, and hypogammaglobulinemia, and that the technic provides quantitative results of sufficient accuracy for most purposes; but these authors admit that the results obtained are not readily comparable to those obtained by salt fractionation and by the moving boundary technics.

In a study of 1,516 admissions to an Army General Hospital, they reported values of 70% for the albumin fraction, which is higher than that obtained by Armstrong, Budka & Morrison[5] from pooled human plasma by the moving boundary method (55%), higher than their own uncorrected figures (50 to 55%) and higher than the values reported by Wuhrmann & Wunderly[6] from Zurich

(55% - 60.3%) and by Gras[7] from Barcelona (49.9% - 66.6%). This discrepancy can be explained by the fact that Jencks, Smith & Durrum corrected close to 2.0 for deviation resulting from "non-linear relationship between optical density and concentration of dye on paper by reference to standard curve obtained by elution of a group of normal and pathologic serum patterns".

Slater & Kundel (1953) wrote that "it appears likely that quantitative procedures applied to filter paper electrophoresis may be subject to considerable error. Besides differences in apparatus, other factors to be considered are the "tailing" of albumin, the quality of the paper, the pH, the buffer, the temperature, the dye and the ionic strength, the time and the voltage.

The most commonly used dyes are bromophenol blue, bromocresol green, Azocarmine B and Napthalene black 12 B 200 or Amidoschwarz 10 B. Each one has its own ardent advocates. Crook, Harris, Hassan and Waren[3] stated that the most convenient dye is Azocarmine B. Naphthalene Black 12 B 200 has the dissadvantage of a persistent distinctly blue blackground even after protracted washing and bromophenol blue, they say, is a satisfactory dye with the elution technic, but unsuitable for direct photometry because of its liability to change color on exposure to the atmosphere.

To Franglen and Martin[3] from London, bromocresol green, a close analogue to bromophenol blue proved the dye of choice both for dye elution or scanning technics as it appeared to be homogenous and free from the hazard of fading.

"It is obvious", as stated by Block, Durrum and Zweig, "from the multiplicity of factors involved in paper electrophoresis that no hard and fast rules can be set forth and that there is no substitute for a background of diversified experience". We add that this rather new and useful method needs standardization, and that is precisely what we have been trying to do in our own laboratory.

. We have been using Spinco Model R cell apparatus, Whatman's 3 M.M. Filter paper, a barbital buffer, a pH of 8.6, room temperature of 21ºC, a voltage of 5 mA and 18 hours or overnight exposure.

We follow the ten operating steps recommended by the Spinco Division of Beckman Instruments, Inc. which can be summarized as follows: 0.01 ml. of undiluted serum is placed at the apex of the wet strips of filter paper which had been placed on the hanging rack of the cell which had previously been saturated with water vapor. The cell is connected to the Duostat at a voltage of 5 mA, and run constantly for 18 hours (overnight).

Next day the strips are dried in an oven at 120ºC for 30

minutes and then stained with bromophenol blue for six hours. No more than 24 strips per liter of solution should be stained.

The rack is then transferred to a rinse bath containing 5% acetic acid for 6 minutes, followed by a second rinse in a new tray with the same solution for another 6 minutes.

After the second rinse the rack is immersed into a tray containing the fixative solution. After 6 minutes the strips are placed in blotter and transferred to the drying rack.

Next day the strips are evaluated with the Analytrol recording Scanner and integrator which is provided with appropriate cam and filters.

Some authors use xylol, methyl salycilate or bromonaphthalene with parafin to make the paper transparent before scanning. We have not used any of those substances.

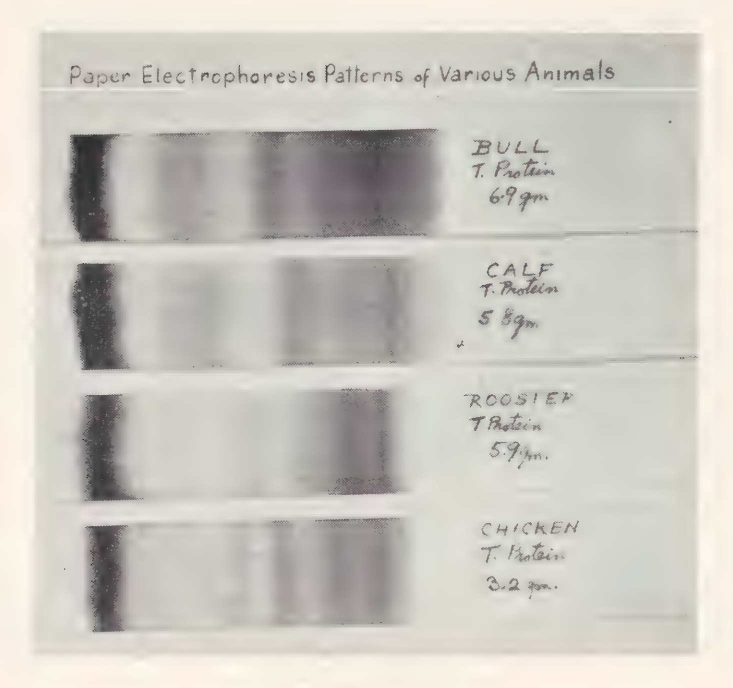
To interpret the curves, vertical lines are drawn downward from the lowest points between the peaks. A rough estimate of the amount of each protein fraction can be judged by simply looking at the intensity of the blue color. To determine the concentration of each fraction more accurately the number of "teeth" present at the base of the chart between each pair of the vertical lines are counted, added and the percentage calculated.

In the group of animals studied we found (Table I) that the bull had less albumin (27.3%) but a great deal more gamma globulin (48.0%) and more total proteins (6.9 gm.%) than the calf, whose total albumin was 40.6%, gamma globulin 24.8%, and total proteins 5.8%. In these two animals we could not separated the $alpha_1$ from the $alpha_2$ globulins. The rooster also showed less total

PROTEIN DISTRIBUTION OBTAINED BY PAPER ELECTROPHORESIS PATTERNS OF SERUM OF VARIOUS ANIMALS

TABLE I

	ALBUMIN %	GLOBULINS				TOTAL PROTEINS gm/100 HITACHI
		ALPHA₁ %	ALPHA₂ %	BETA %	GAMMA %	
BULL	27 3	14 9		9 8	48 0	6 9
CALF	40 6	18 2		16 4	24 8	5 8
ROOSTER	32 4	3 5	7 7	7 8	48 6	5 9
CHICKEN	33 0	10 0	10 0	13 0	34 0	3 2



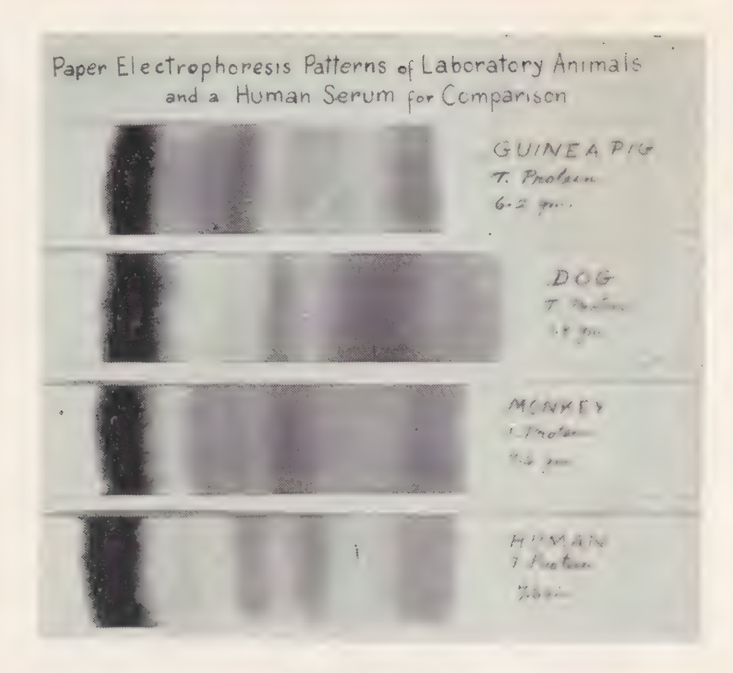
GRAPHIC NO. 1

albumin (32.4%), less alpha$_1$globulin (3.5%), less alpha$_2$globulin (7.7%), and less beta globulin (7.8%), but more gamma globulin (48.6%) and more total proteins (5.9 gm.%) than the chicken, which showed 33% albumin, 10.0% alpha$_1$globulin, 10% alpha$_2$-globulin, 13.0% beta globulin, 34.0% gamma globulin and only 3.2 gm. total proteins per 100 cc. of blood serum.

PROTEIN DISTRIBUTION OBTAINED BY SCANNING PAPER ELECTROPHORESIS PATTERNS OF SERUM OF LABORATORY ANIMALS.

TABLE 2.

	ALBUMIN %	GLOBULINS				TOTAL PROTEINS gm/100 HITACHI
		ALPHA 1 %	ALPHA 2 %	BETA	GAMMA	
GUINEA PIG	43	8	17	12	20	6 2
DOG	44	4	9	32	11	7.8
MONKEY	42	6	5	25	22	7.6



GRAPHIC NO. 2

The laboratory animals studied were the monkey, the dog and the guinea pig.

Table 2 shows the results obtained by uncorrected paper electrophoresis. The guinea pig serum revealed 43% albumin, 8% alpha$_1$globulin, 17% alpha$_2$globulin, 12% beta globulin and 6.2 gm per cent total proteins. The dog showed 44% albumin, 4% alpha$_1$ globulin, 9% alpha$_2$globulin, 32% beta globulin and only 11% gamma globulin. The total serum protein in the dog was 7.8 gm. per cent. In the monkey we found 42% albumin, 6% alpha$_1$globulin, 5% alpha$_2$globulin, 25% beta globulin, 22% gamma globulin and 7.6 gm. proteins per 100 cc. of serum.

Table 3 shows the average figures obtained in 51 healthy Puerto Rican adults. There were no significant differences between the findings in men and women. Both had the same amount of total serum proteins (7.75 gm.%) and the average uncorrected figures for the entire group shows the albumin to be 50.7%, the alpha$_1$globulin 4.3%; the alpha$_2$globulin 9.8%; the beta globulin 14.4% and the gamma globulin 20.8%. The maximum and minimal figures were: for albumin 57% and 43% respectively, for alpha$_1$globulin 7% and 3%; for alpha$_2$globulin 16% and 8%; for beta globulin the maximum was 19% and the minimum 10%; for gamma globulin 25% and 14% respectively, and total proteins were 8 gm. per cent the maximum and 6.6 gm. per cent the lowest figure.

PROTEIN DISTRIBUTION OF NORMAL SERUM OF HEALTHY ADULTS.

TABLE 3.

AGES 20-59 YRS.	No OF PERSONS	ALBUMIN %	GLOBULINS			
			ALPHA 1 %	ALPHA 2. %	BETA	GAMMA
MEN	30	51 2	4 6	9 4	14.4	20 4
WOMEN	31	50.2	4 1	10.2	14.4	21 1
AVERAGE	51	50.7	4 3	9.8	14 4	20.8
AVERAGE CONVERTED	51	67 2	2.9	6.5	9.5	13 8



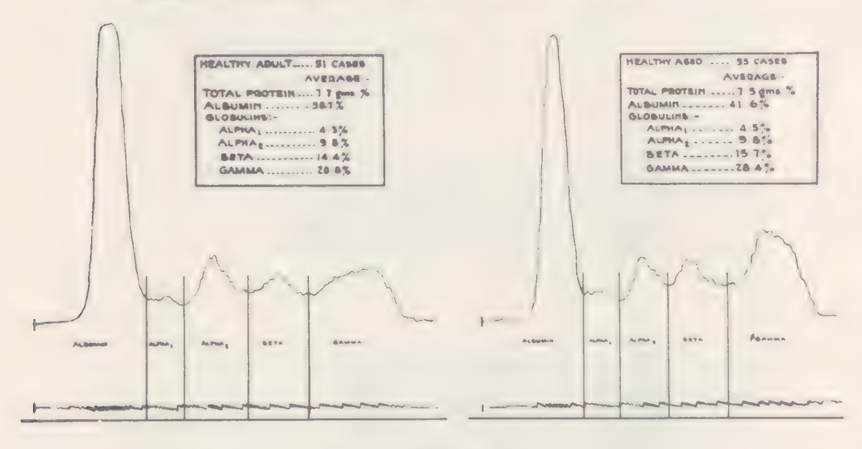
GRAPHIC NO. 3

PROTEIN DISTRIBUTION OF SERUM OF HEALTHY AGED

TABLE 4

AGES 60-89 YRS.	No OF PERSONS	ALBUMIN %	GLOBULINS			
			ALPHA 1 %	ALPHA 2 %	BETA	GAMMA
MEN	33	40.1	4 8	9 6	16 7	28.8
WOMEN	22	43 0	4 3	10 0	14 7	28 0
AVERAGE	55	41.6	4.5	9 8	15.7	28.4
AVERAGE CONVERTED	55	56 1	3.4	7.4	11.7	21.4

PROTEIN DISTRIBUTION OF NORMAL SERUM OF HEALTHY AND AGED ADULTS



GRAPHIC NO. 4

In the group of 55 apparently healthy old people (Table 4), the women showed a slightly higher albumin (43.0%) than the men (40.1%), but there were no significant differences in the globulin fractions nor in the amount of total proteins among the two sexes. The averages were albumin 41.6%, alpha$_1$globulin 4.5%, alpha$_2$globulin 9.8%, beta globulin 15.7%, gamma globulin 28 4%,

and total proteins 7.55 gm. per 100 cc. of serum. It can be seen that the old people showed a lower albumin and a higher gamma globulin serum content than the normal healthy Puerto Rican adults. No significant difference of total proteins was observed between the two groups.

The maximum and minimum uncorrected figures for this group of old people were as follows: albumin 53% and 34%; $alpha_1$ globulin 6% and 3%; $alpha_2$globulin 14% and 6%; beta globulin 18% and 13%; gamma globulin 35% and 21% and total proteins were 8.7 gm. per cent maximum and 6.8 gm. per cent minimum, with an average of 7.45 gm. per cent.

TABLE 5	No.	ALB %	$ALPHA_1 G$ %	$ALPHA_2 G$. %	BETA G. %	GAMMA G. %
GRASSMANN AND HANNIG 1952	25	61.3	4.1	8.1	11.0	15.5
J GRAS 1952	26	66.6	10.1		8.7	14.6
KOÏW WALLENIUS AND GRONWALL 1952	10	72.9	1.4	3.5	8.6	13.6
ESSEN, HEINZLER AND WILD, 1953	44	59.0	4.3	7.7	12.5	16.5
ANTONINI AND PIVA, 1953	15	55.7	4.0	7.9	12.6	19.5
WUHRMANN AND WUNDERLY, 1953	—	60.3	4.6	7.2	12.1	11.0
JENKS, SMITH AND DURRUM, 1956 — ELUTION	70	70.6	2.7	7.0	8.5	11.3
JENKS, SMITH AND DURRUM, 1956 — SCANNING CORRECTED	185	68.9	2.9	7.3	9.0	12.0
SUAREZ, OLAVARRIETA, BUSÓ ET AL, 1956 — SCANNING	106	50.7	4.3	9.8	14.4	20.8
SUAREZ, OLAVARRIETA, BUSÓ ET AL, 1956 — CONVERTED	106	67.2	2.9	6.5	9.5	13.8

It is well known fact that the figures for albumin obtained by scanning of filter paper electrophoresis is lower than those obtained by the classical "moving boundary" technic and lower than those obtained by salt fractionation and by elution. Table 5 shows the results reported by different investigators. It will be seen that except the figures reported by Antonini and Piva, who studied only 15 cases, all other percentages of albumin reported are much higher than our uncorrected figure of 50.7% for albumin. It is possible that the Italian authors did not use any multiplying or correcting factor.

It is also an accepted fact that the albumin molecule has 1.42 times more afinity for the acid dye radical than the globulin molecule, but Gras has used instead a multiplying factor of 1.5 for the globulins. Cramer and Tiselius have used 1.6 for the same purpose of determining the percentage of the albumin fraction,

Griffith on the other hand does not make any correction, but simply adds the "tailing", which amounts only to from 3 to 5%, and Jencks Smith and Durrum have recently used a correction factor of 2 for the albumin. Following the same methods recommended by Jencks and associates, we have found in our laboratory (as well as Dr. Cintrón Rivera and Miss Acosta in theirs) that a correction factor of 1.8 for the albumin is probably accurate. Using this correction factor our average figure of 50.7% for the albumin increased to 67.2% which compares with those obtained elsewhere.

A Plea for Standardization

The figures on quantitative paper electrophoresis coming out of the various laboratories appear reported in percentages of dye or transmitted light. These percentages are obtained by different correction or multiplying factors. This fact added to the multiplicity of methods or technics involved in the procedure result in lack of reproducibility and in confusion.

We believe that such an useful laboratory procedure as paper electrophoresis should be standardized, so as to obtain comparable results from all laboratories.

We suggest the "Biuret Albumin Equivalent" (BAE) as an arbitrary standard of reference. It would represent the amount of protein present in 100 cc. of blood serum, if all proteins were identical to the human serum albumin fraction determined by the biuret procedure.

We have performed the chemical determination of the total serum proteins as well as the amounts of albumin and globulin in a rather large series of healthy adults on whom we have also done paper electrophoresis fractionation.

By simple division and multiplication we figured out the "Biuret Albumin Equivalent" (BAE).

We have, therefore, obtained the following results (Table 6):

By this method, we are reporting not only the total amount of serum proteins which as 7.75 gm. per cent in Group I and 7.45 gm. per cent in Group II, but also the approximate relative amounts of albumin, globulin and of the globulin fractions.

THE BIURET ALBUMIN EQUIVALENT CONVERSION FACTOR

TABLE 6

		ALBUMIN				GLOBULIN
SCANNER		1% = 96 mg (BIURET)				1% = 60 mg (BIURET)
STANDARD DEVIATIONS		85 mg – 108 mg				59 mg – 61 mg
		ALBUMIN	GLOBULINS			
			$ALPHA_1$	$ALPHA_2$	BETA	GAMMA
GROUP 1 (20-59 YRS.) 51 SUBJECTS	SCANNER UNCORRECTED	50.7%	4.3%	9.8%	14.4%	20.8%
	BAE	4.8 gm	0.25 gm	0.59 gm	0.86 gm	1.25 gm
GROUP 2 (60-89 YRS.) 55 SUBJECTS	SCANNER UNCORRECTED	41.6%	4.8%	9.8%	15.7%	28.4%
	BAE	3.99 gm	0.26 gm	0.57 gm	0.93 gm	1.7 gm

SUMMARY

We have studied the serum protein fractionation in 51 healthy adults and in 55 apparently healthy old people using filter paper electrophoresis in the Spinco Model R cell apparatus.

We also studied the serum proteins of various animal species.

Our data is generally in accord with that reported from other laboratories in the United States and in Europe, where similar methods are employed.

The total serum proteins as well as the albumin and globulin fractions as determined by the biuret method also appeared to be similar to those obtained for healthy adults elsewhere.

There was more gamma globulin and less albumin in the older than in the younger group of human beings, as well as in the other animals studied.

We have made a plea for the standardization of the procedure and propose the "Biuret-Albumin Equivalent" for the quantitative determinations and reporting of the results obtained by simple scanning.

According to our estimates, 1% albumin as obtained directly from the scanner represents 96 mg. of albumin by the biuret method, with a standard deviation of 85 mg. to 108 mg.; and in the globulin fractions 1% is equivalent to 60 mg. with a standard deviation of 59 mg. to 61 mg.

BIBLIOGRAPHY

1. Tiselius, A. Electrophoresis and adsorption analysis as aids in investigations of large molecular weight substances and their breakdown products. Estocolmo, 1949.

2. Block, Durrum and Zweig. A Manual of Paper Chromatography and Paper Electrophoresis. Academic Press Inc. Publishers. New York, 1954.

3. Crook, E. M., Harris, H., Hassan F. and Warren F. L. Continuous direct photometry of dyed materials in filter paper with special reference to the estimation of proteins separated by electrophoresis. Biochem. Jour. **56**:434, 1954.

4. Jencks, W. P., Smith E. R. B. and Durrum E. L. The clinical significance of the analysis of serum protein distribution by filter paper electrophoresis. The Am. Jour. of Med. **21**:387 (Sept.) 1956.

5. Armstrong, S.H. Jr. Budka M.J.E. & Morrison K. C. Preparation and properties of serum and plasma proteins XI - Quantitative interpretation of electrophoretic Schieren diagnosis of normal human plasma proteins. J. Am. Chem. Soc. **69**:416, 1947.

6. Wuhrmann and Wunderly. Las Proteínas Sanguíneas en el Hombre. Versión española por el Dr. J. J. Permanyer Maciá. Editorial Científico Médica. Barcelona - Lisboa - Madrid, 1954.

7. Gras, J. Proteínas Plasmáticas. Editorial Jims - Barcelona, 1956.

8. Franglen, G. H. & Martin, M. H. The intereaction of dyes with proteins on paper with special reference to paper electrophoresis. Bioch. Jour. **57**:626, 1954.

TOXOPLASMOSIS EN PUERTO RICO

*VICTOR M. AREAN, M.D.**

El creciente interés en la ecología de la toxoplasmosis y los avances en los procedimientos diagnósticos de esta afección, han resultado en una mejor comprensión de la enfermedad, pese a su extraordinario pleomorfismo sintomatológico.

El parásito parece haber sido observado por primera vez por Laveran en gorriones de Java (1900), pero la descripción detallada del mismo se debe a las investigaciones de Splendore (Brasil) en conejos y de Nicolle y Manceaux (Argel) en el gondi norte-africano, aparecidas ambas en 1908. El primer caso de infección humana fué informado por Castellani en 1914. Este autor observó el parásito en la sangre y vísceras de un muchacho de Ceilán que padecía de fiebre alta, anemia intensa, leucopenia, esplenomegalia y exantema maculopapular generalizado, considerando al organismo como el agente causal. Casos similares fueron publicados durante la segunda y tercera décadas de este siglo, atribuyéndose papel etiológico al toxoplasma. Sin embargo, la crítica acerba del famoso protozoólogo inglés Wenyon — quien denegó rotundamente la existencia de toxoplasma, interpretando a las estructuras descritas como leucocitos degenerados o como formas atípicas de leishmania —quizá haya influído en la lentitud con que esta enfermedad ha sido investigada, así como en la apreciación de su gran interés clínico. A pesar de ello los informes sobre casos aislados de toxoplasmosis continuaron repitiéndose, aunque sin otra comprobación que la puramente morfológica. En 1937 Wolf y Cowen describieron con gran detalle sus observaciones en un niño recién nacido afecto de meningo-encefalitis toxoplasmósica. Además lograron transmitir la infección a animales de Laboratorio, mediante la inoculación intracerebral e intraperitoneal de macerados de cerebro del paciente, consiguiendo así lesiones idénticas a las humanas y al mismo tiempo el cultivo de una cepa muy virulenta del organismo. Dos años más tarde Weinman y Pinkerton publican el primer caso de infección toxoplasmósica en el adulto; se trataba de un peruano afecto de fiebre Oroya, en cuya autopsia descubrieron intensa parasitización a toxoplasma, con lesiones diseminadas en corazón, pulmón, cerebro y otras vísceras y tejidos, entre ellos en las lesiones cutáneas. A partir de entonces el número de casos publicados se ha multiplicado y en la actualidad se acepta a la toxoplasmosis como entidad patológica claramente definida.

* Profesor Asociado de Patología, Escuela de Medicina, Escuela de Medicina Tropical, Universidad de Puerto Rico.

El parásito, cuya clasificación taxonómica está aún en duda, se caracteriza por su forma semilunar, con un extremo redondeado y el otro puntiagudo que varía entre cuatro y siete micras en longitud y entre dos y cuatro en anchura. El núcleo, redondeado o ligeramente oval, está situado hacia el extremo romo. Con el colorante de Giemsa o el de Wright, el núcleo tiñe en rojo mientras que el citoplasma toma una coloración azulada. Solamente raras veces adopta el parásito una forma redondeada. Sin embargo, en las formas crónicas de la enfermedad hay una tendencia a la agrupación de los parásitos en masas de hasta 70 organismos o más, rodeados por una membrana, la cual se cree es el residuo de la célula tisular parasitada y no un producto del propio parásito, de ahí que se conozcan como "pseudoquistes". Para su crecimiento y multiplicación el organismo requiere una situación intracelular, resultando así que los medios artificiales ordinarios son inadecuados para su cultivo. Crecen bien en cultivo de tejidos, en los que puede verse a los parásitos extracelulares invadir nuevas células, gracias a movimientos ondulatorios lentos del extremo aguzado. El organismo crece fácilmente en el saco embrionario del embrión de pollo y en la cavidad intracraneal o peritoneal de ratas, ratones, conejos, cobayas y hamsters. En la forma de "pseudo-quistes" el parásito se encuentra de preferencia en el cerebro, músculo cardíaco y esquelético y en la úvea.

Infecciones espontáneas han sido descritas en gran número de animales entre los que destacan por su importancia epidemiológica la rata, ratón, gato, perro, cerdo, el ganado lanar, vacuno y equino y otros mamíferos domésticos o semidomésticos que viven en contacto inmediato con el ser humano. También han sido observados en gran número de artrópodos (X. cheopis, Rhipicephalus sanguineus, Dermacentor, Amblyoma, triatomas, chinches, piojos, Aedes, etc.) siendo estos de gran importancia como agentes transmisores de la enfermedad, en la opinión de algunos investigadores. Desgraciadamente el verdadero mecanismo de infección, así como la puerta de entrada, se desconocen con certeza. El parásito resiste muy mal las condiciones del ambiente exterior y, aunque se los ha hallado en las heces y orina de animales, su supervivencia es limitadísima, de tal suerte que existe poca probabilidad de contagio por contacto con excrementos, a no ser que este se efectúe inmediatamente después de la excreción. En algunos casos ha tratado de incriminarse a la ingestión de huevos y carnes crudas infectados, como el medio de transmisión; es improbable que ello sea así, ya que el organismo es altamente sensitivo al medio ácido del estómago; existe la posibilidad de que, en la forma de pseudoquistes, pueda pasar indemne a lo largo del estómago e intestino, para invadir luego la mucosa intestinal y establecerse en el hués-

ped. La trasmisión al feto se hace por vía transplacentaria y posiblemente durante el tránsito por el canal vaginal. Si la madre padece la enfermedad en forma crónica, la posibilidad de transmisión al feto es mínima. Pero en el caso desgraciado en que la madre adquiere la enfermedad durante el curso del embarazo, la infección transplacentaria es corriente.

Aunque casos de toxoplasmosis han sido descritos en los cinco continentes, los estudios más detallados de la enfermedad provienen de los Estados Unidos, Alemania, Inglaterra y los paises escandinavos. En el Hemisferio Occidental se han descrito casos en Estados Unidos, Méjico, Costa Rica, Cuba, Brasil, Chile y otras Repúblicas. En Puerto Rico, Pomales Lebrón ha observado parásitos en ratas salvajes, pero hasta la fecha no se había informado caso alguno de infección humana. La infección es, así pués, ubicua. Los casos que describiremos a continuación ponen en relieve la importancia de esta afección en nuestro ambiente y la urgente necesidad de efectuar un estudio epidemiológico basado no solo en los aspectos escológicos sino también en la intensidad y porcentaje de infecciones crónicas o curadas, tal como se ha efectuado en otros países.

Formas clínicas: Debido al pleomorfismo sintomático de esta enfermedad se ha propuesto la siguiente clasificación.

A. Toxoplasmosis congénita

B. Toxoplasmosis adquirida

La **toxoplasmosis congénita** se ha subdividido en las siguientes formas: a) **toxoplasmosis perinatal** caracterizada por la presencia de exantema generalizado maculo-papular, ictericia, hepato-esplenomegalia, corio-retinitis con ó sin enoftalmo, hidrocefalia y microcefalia. Cuando la infección acaece durante los primeros meses del embarazo, las alteraciones sistémicas son tan marcadas que el niño nace muerto o fallece a poco de nacer. En la autopsia se encuentran múltiples focos de necrosis en el corazón, hígado, suprarrenales y cerebro, entre otras vísceras. A veces la afección está limitada al sistema nervioso central, resultando en grados extremos de hidrocefalia que pueden conducir a un parto distócico. El cerebro está reducido a una membrana ténue y reemplazado por un líquido claro o xantocrómico, hallándose numerosos focos de necrosis distribuídos irregularmente por la substancia gris y blanca, algunos conteniendo depósitos de calcio y presentando cantidades variables de toxoplasmas libres o en "pseudo-quistes". Obsérvase además marcado infiltrado perivascular linfocitario, nódulos gliósicos y degeneración de los neurones de los ganglios basales.

Caso No. 1 — A-56-61: Niño blanco nacido prematuramente durante la 35a. semana de la gestación. La madre negaba haber sufrido enfermedad alguna durante el embarazo, a excepción de

la presencia de un flujo muco-sanguinolento desde la sexta semana y de un episodio de "influenza". El niño nació con el cordón umbilical fuertemente anudado al cuello y aparecía intensamente cianótico. Había un hidrocéfalo moderado, pero las fontanelas estaban tensas y las suturas ampliamente separadas. Se observó además enoftalmo izquierdo y micrognatia. El tono muscular era pobre y el llanto débil y raro. No mostró interés alguno en el alimento, por lo que fué intubado. A pesar de mantenérsele en la incubadora bajo oxígeno y de la medicación estimulante adecuada, su condición general empeoró rápidamente y expiró al tercer día después del parto. En la autopsia los hallazgos de interés estaban limitados al cráneo. Había petequias difusas en las serosas y atelectasia pulmonar. El cerebro estaba reemplazado por una masa quística, fluctuante y tensa, representado por una membrana ténue y transparente. La incisión reveló abundante líquido claro y dilatación masiva de los ventrículos. El epéndima contenía numerosas granulaciones amarillentas, irregulares y pequeñas. El examen histológico mostró numerosos focos de necrosis de la substancia blanca y gris con infiltrado intenso a linfocitos, histiocitos y algún que otro neutrófilo. Las meninges eran edematosas y había un depósito fibrino-celular que separaba la aracnoides de la corteza cerebral; ésta aparecía adelgazada, infiltrada por células inflamatorias y con atrofia neuronal difusa. (Fig. 1). En otras zonas los focos necróticos contenían depósitos cálcicos. El infiltrado perivascular a linfocitos era pronunciado, notándose además intenso edema del espacio de Virchow-Robin. (Figs. 2 y 3). Numerosos nódulos gliales estaban distribuídos irregularmente por toda la substancia cerebral, pero predominando en la región subependimaria. Había gran número de toxoplasmas en forma libre o en "pseudoquistes", sobre todo en los focos necróticos. (Fig. 4). En la retina se apreciaron algún que otro "pseudoquiste", pero no había evidencia de necrosis.

b) **Toxoplasmosis congénita de la infancia y niños mayores**:—caracterizada porque el niño aparece normal durante unas semanas o días, para luego desarrollar convulsiones, ictericia, fiebre elevada, somnolencia, vómitos en proyectil y aumento progresivo de la presión intracraneal y el desarrollo más o menos rápido de hidrocefalia. Hay además retraso psico-motor y corioretinitis. El líquido céfalo-raquídeo es xantocrómico y existe marcada albuminorraquia; las células pueden ser normales en número o estar ligeramente aumentadas; solo en casos raros es posible observar toxoplasma en el sedimento del líquido. Otros casos muestran un síndrome de colitis grave, con deposiciones numerosas conteniendo moco, sangre o pus. Todavía en otros las manifestaciones más importantes son las de una neumonia grave o de un proceso mio-



Fig. 1. — A-56-61. Infiltración del espacio subaracnoideo a células linfo-monocíticas, con detritus celulares y depósito de fibrina. Obsérvese las alteraciones de la corteza. Hematoxilina-eosina. x 100.

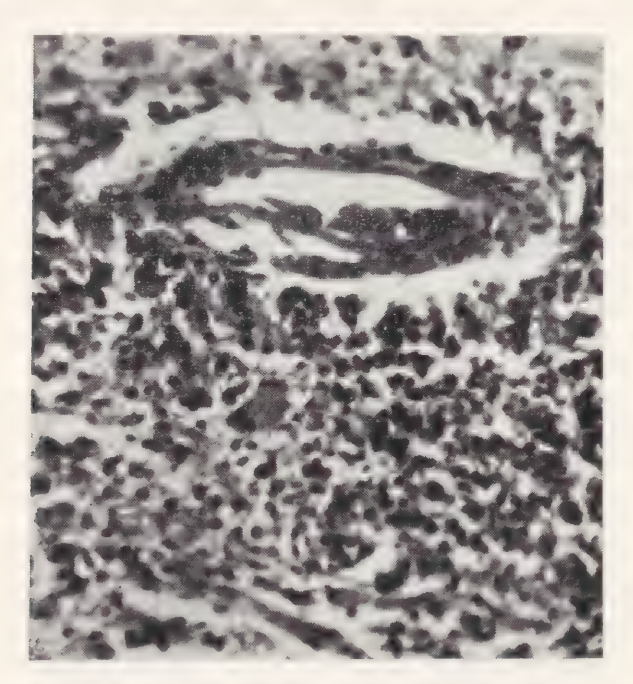


Fig. 2. — A-56-61. Edema e infiltrado perivascular intenso, con presencia de células gigantes a cuerpo extraño. Hematoxilina-eosina. x 430.



Fig. 3. — A-56-61. Edema perivascular y múltiples nódulos gliósicos distribuídos en forma irregular por la substancia cerebral. Hematoxilina-eosina, x 100.



Fig. 4. — A-56-61. Toxoplasmas en un foco necrótico subepednimario. Giemsa, x 850.

cardítico. Lo más común es un cuadro meningo-encefalítico. Puede haber calcificaciones cerebrales visualizables a rayos X, o éstas pueden faltar totalmente. La corioretinitis es de gran valor diagnóstico, afectando de preferencia a la mácula; pero a veces se localizan las lesiones en la periferia y puede hacerse difícil su visualización sobre todo en niños pequeños, en los que puede ser necesario recurrir a la anestesia general para lograr una dilatación pupilar adecuada. El pronóstico en estos casos es malo. Aun en aquellos que se recuperan, suelen quedar lesiones residuales tales como hidrocéfalo, o microcefalia, trastornos psico-motores graves, oligofrenia y ceguera uni o bilateral. Histológicamente se observan las mismas lesiones arriba descritas pero con una mayor tendencia a lesiones en otras vísceras, además del cerebro, tales como el hígado, pulmón, corazón etc.

Caso No. 2 — A-2435: Varón negro de 3 meses de edad el cual fué admitido a causa de úlceras diseminadas en la piel. Había nacido durante un parto normal y a término. A los pocos días de nacer desarrolló ictericia que desapareció con tratamiento de vitamina K. Tres semanas antes de la admisión desarrolló lesiones vesiculares en la piel, que más tarde se convirtieron en pústulas. Al mismo tiempo desarrolló una infección respiratoria del tracto superior. Un día antes de ser admitido le notaron fiebre, tos y un flujo seroso en el oído derecho. El examen físico comprobó los síntomas citados. Además se observó un aumento en los ganglios linfáticos del cuello, disnea marcada y estertores en ambos campos pulmonares. Había ligera ictericia y el hígado se palpaba 3 traveses de dedo por debajo del reborde costal. El paciente expiró a las 15 horas de la admisión sin que se hubiesen hecho análisis de laboratorio. La autopsia reveló numerosas lesiones pustulosas extendidas por la superficie cutánea, ictericia ligera y hepatoesplenomegalia. El examen del oído interno reveló un líquido purulento del que no se obtuvieron cultivos. Había múltiples focos de necrosis pulmonar asociados a hemorragias intraalveolares e intraparenquimatosas. El miocardio señalaba focos de infiltración linfomonocitaria con degeneración y calcificación de las fibras musculares. Existía una marcada fibrosis periportal, con infiltrado a células redondas (Fig. 5) y focos de necrosis, intensa proliferación de los canalículos biliares, regeneración activa de los hepatocitos con numerosos elementos conteniendo cinco o más núcleos e infiltración grasa acentuada. El bazo mostraba hiperplasia del sistema retículo-endotelial y múltiples focos de necrosis. Cortes de la región occipital del cerebro mostraba áreas de degeneración gelatinosa con engrosamiento e infiltración de las meninges con histiocitos, linfocitos, células plasmáticas y elementos epitelioides dispuestos en forma irregular y algún que otro depósito de calcio (Fig.

6). Se observaban numerosos focos de necrosis de la substancia cerebral con deposición cálcica, infiltrado perivascular, edema del espacio perivascular, degeneración neuronal, nódulos gliósicos subependimarios (Fig. 7) y algún que otro vaso sanguíneo con endarteritis. No se observaron toxoplasmas en las lesiones cardíacas, pulmonares, esplénicas o hepáticas y sólo en limitado número en los focos de necrosis cerebral.

La toxoplasmosis adquirida adopta aspectos clínicos mucho más pleomórficos. Se la ha subdividido en las siguientes formas:

a) **forma exantemática** con un cuadro clínico semejante al de las enfermedades causadas por rickettsias del grupo "tifus-fiebre manchada". En esta forma existe un período prodrómico de lasitud, seguido de la fase aguda con escalofríos, fiebre alta y la aparición de un exantema máculo-papular que afecta al cuerpo entero, a excepción del cuero cabelludo, las palmas de las manos y las plantas de los pies. Alrededor del séptimo día se desarrolla una neumonitis que conduce a la muerte; pueden darse además síntomas de miocarditis o manifestaciones debidas a la afección del sistema nervioso central. En la autopsia se encuentran lesiones necróticas en corazón, pulmón, sistema nervioso central, observándose toxoplas-

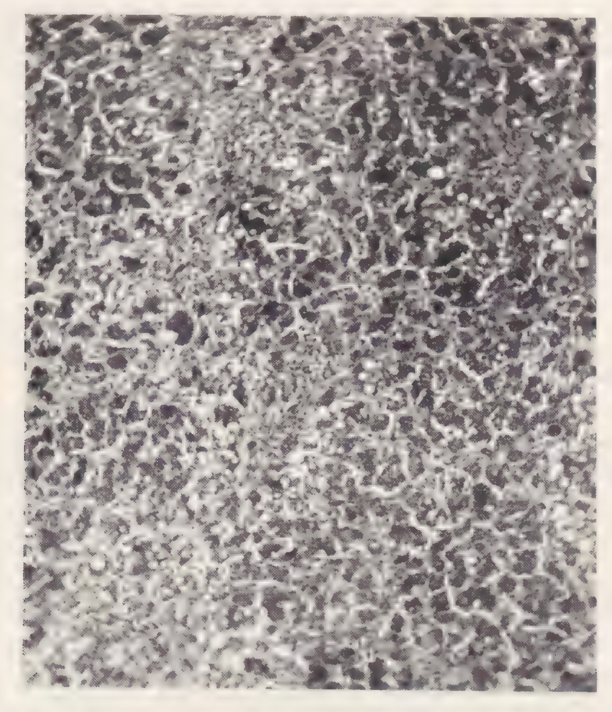


Fig. 5. — A-2435. Sección de hígado mostrando fibrosis e infiltrado periportal, infiltración grasa y abundantes células hepáticas multinucleadas. Hematoxilina-eosina, x 430.

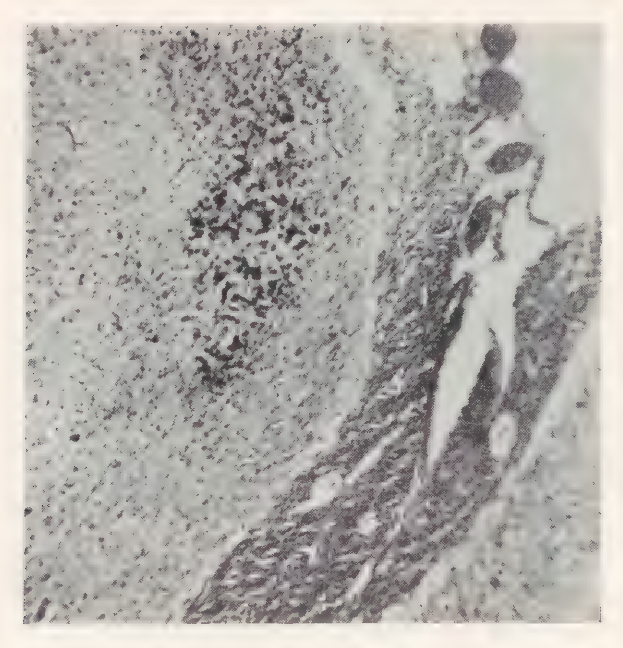


Fig. 6. — A-2435. Infiltrado del espacio subaracnoideo a células redondas y foco necrótico con abundantes depósitos cálcicos. Hematoxilina-eosina, x 100.

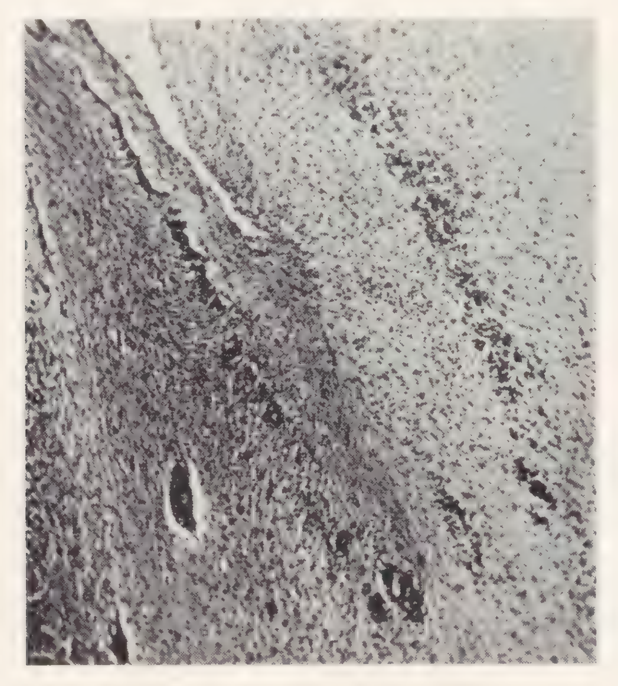


Fig. 7. — A-2435. Edema perivascular y nódulos gliósicos subependimarios, alrededor del acueducto de Silvio.



Fig. 8. — A-2435. Dos focos de necrosis cortical; obsérvese al fondo otro nódulo con calcificación. Hematoxilina-eosina, x 100.

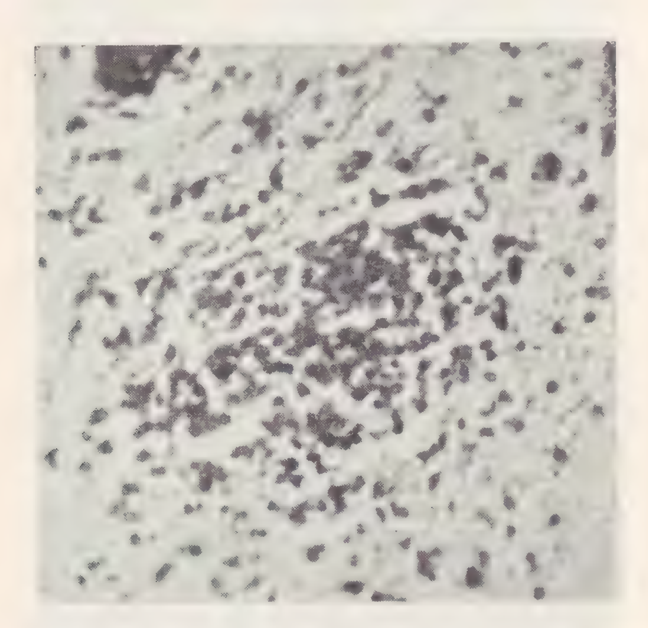


Fig. 9. — Un nódulo gliósico cortical a gran aumento para mostrar el tipo de reacción celular presente. Hematoxilina-eosina, 430 x.

mas abundantes en las fibras miocárdicas, y a veces en otras vísceras.

b) **forma cerebro-espinal** caracterizada por dolor de cabeza, convulsiones, alteraciones de la regulación térmica, (hiper o hipotermia) somnolencia, rigidez de nuca y establecimiento de un hidrocéfalo progresivo. El líquido cefalo-raquídeo es xantocrómico, hay albuminorraquia intensa y ligero aumento de las células. No es infrecuente observar una corio-retinitis concomitante, aunque esta puede no hacerse patente hasta muchos días después de la iniciación de la enfermedad.

c) **forma oftálmica** puede manifestarse como focos de coroiditis central semejando a un coloboma macular o como una depigmentación periférica con aspecto similar al de la coroiditis sifilítica; en otros aparece como una uveitis recidivante que puede dar lugar a un glaucoma secundario y a la atrofia del nervio óptico. Wilder encontró 53 casos en los archivos del Armed Forces Institute of Pathology distribuídos entre los 14 y los 83 años. Los síntomas pueden preceder a la enucleación terapéutica en solamente unas pocas semanas o por períodos de hasta 32 años. Generalmente las lesiones asientan en la retina y coroides, pero pueden afectar a la esclera; tienen un carácter necrótico y es frecuente observar en ellas, o bien las formas libres del parásito o los "pseudo-quistes". El diagnóstico preoperatorio en los casos de Wilder, varió entre uveitis, tumor o glaucoma secundario, demostrándose la verdadera etiología en el examen histopatológico.

Caso No. 3 — Sra. I. J. O. de 30 años, blanca. Aproximadamente siete años antes de ser vista había desarrollado súbitamente sensación de un punto ciego en el ojo derecho. Se le dijo que tenía retinitis, pero como todos los análisis resultaron negativos, se investigó la existencia de otros focos de infección. Le descubrieron unas amígdalas infectadas y le hicieron una tonsilectomía bilateral. Mejoró notablemente, pero le quedó como una "niebla" en la visión del ojo. No dió historia de fiebre, dolor de cabeza, o cualquier otro síntoma sospechoso. Aproximadamente dos años más tarde sufrió un período de intensos dolores de cabeza, mareos y sensación de hormigueo sin que notase nada por parte de la vista. El 19 de mayo de 1956 se despertó con una sensación de picazón intensa en el mismo ojo afectado previamente y observó que no podía ver bien, siendo capaz de ver luz pero incapaz de discernir formas. Le dieron cortisona, la cual fué suspendida debido a manifestaciones de intolerancia; de todos modos se encontró mejor, aunque persistía ceguera central. En vista de esto y de la reiteración de las molestias, hizo que la viese un oftalmólogo de gran reputación, quien diagnosticó una corio-retinitis con daño macular permanente. Sugirió como agentes etiológicos la brucela o el toxoplasma. Las aglu-

tinaciones para brucelosis dieron resultado negativo, en cambio se obtuvo un título de 1:1024 con la prueba tintorial de Sabin-Feldman con lo que el diagnóstico de toxoplasmosis quedó establecido.

Hemos tenido ocasión de observar cuatro casos de corio-retinitis en Puerto Rico, algunos de evolución muy larga; en todos ellos la prueba de Sabin-Feldman dió resultados francamente positivos, aunque en uno el título obtenido (1:256) estaba en el límite máximo de normalidad.

d) **forma ganglionar** caracterizada por escalofríos de aparición súbita, fiebre alta, malestar general, cefalalgia y dolor lumbar con o sin faringitis concomitante. Se observa además la presencia de nódulos linfáticos dolorosos sobre todo en la región del ángulo de la mandíbula, con sensibilidad a la palpación y ligero aumento en tamaño. En este tipo puede haber linfadenopatía generalizada, pero raras veces se observa esplenomegalia. La fiebre dura de cuatro a cinco semanas y la convalescencia es prolongada durando de tres a cuatro meses. Durante ella el paciente siente gran cansancio y falta de atención. Se observa una linfocitosis con formas atípicas de linfocitos semejantes a las de la mononucleosis infecciosa. Sin embargo, las pruebas serológicas para anticuerpo heterófilo son negativas, mientras que la prueba de Sabin-Feldman es intensamente positiva. También es posible obtener resultados positivos inoculando uno de los animales de laboratorio con macerados de un ganglio linfático. Existen casos en que la linfadenopatía es asintomática y lo único observable es el aumento en tamaño y a veces en la sensibilidad de los ganglios. Por otra parte algunos pacientes pueden mostrar exantema, petequias y complicaciones neumónicas de tipo leve.

Existe un grupo de individuos que han sufrido la enfermedad en forma tan leve que o bien pasa desapercibida o causa molestias del tipo de la influenza para desaparecer sin dejar vestigios aparentes. Estos casos tienen especial interés epidemiológico y clínico, sobre todo durante la gestación, ya que durante la fase aguda puede efectuarse la trasmisión al feto, con las consecuencias que hemos señalado. También es posible que algunos de los casos publicados en la literatura, en los que se ha encontrado una toxoplasmosis generalizada en la autopsia de individuos muertos de otras causas (neoplasias-sobre todo linfomas), la presencia de formas "pseudoquísticas", pueda dar lugar a una diseminación gracias a la disminución de la defensa orgánica secundaria a la enfermedad primaria. Que existen casos en los que la infección ha pasado desapercibida lo demuestra el incremento en el título y positividad de las pruebas serológicas, así como el haberse comprobado pseudoquistes en el miocardio y otros órganos en individuos muertos por

accidentes o a causa de otras enfermedades. El caso siguiente es un ejemplo de esta forma.

Caso No. 4. A-1873. Muchacha blanca de 16 años de edad admitida al Hospital en julio de 1949 debido a dolor continuo en la región cervical posterior izquierda. La paciente daba una historia de haberse traumatizado la región cervical izquierda dos meses antes de ser admitida. A partir de entonces comenzó a notarse cansancio, seguido poco más tarde de fiebre, escalofríos, anorexia, vómitos y diarrea. También se quejaba de dolor abdominal y al examen físico le notaron una masa en la región epigástrica. La paciente desarrolló disfagia. Se quejaba de violentos dolores de cabeza, sobre todo en la región retro-orbitaria y se apreció rigidez de nuca. La temperatura era de 103 y la presión 110 80. Se palpó un nódulo en la región cervical del que se hizo una biopsia resultando ser un carcinoma epidermoide metastático. La condición de la paciente se desmejoró rápidamente, falleciendo a los cuatro meses del comienzo de la enfermedad. La autopsia comprobó la existencia de un carcinoma epidermoide primario del esófago con metástasis a hígado, pulmón, riñón y huesos así como a ganglios linfáticos. Como hallazgo de interés se observó un pseudo-quiste toxoplasmósico en una fibra miocárdica (Fig. 10) sin que múltiples secciones permitiesen identificar estructuras semejantes.

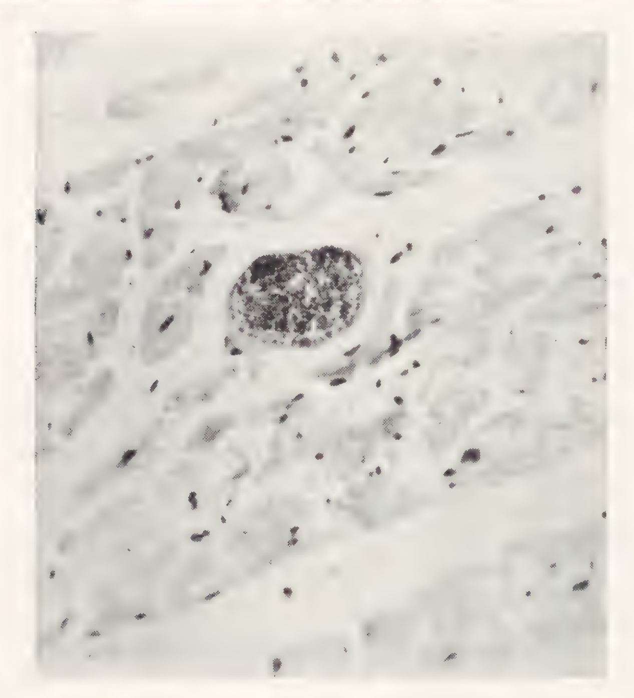


Fig. 10. — A-1873. Fibra miocárdica conteniendo un "pseudo-quiste" toxoplasmósico. Hematoxilina eosina, x 100.

Diagnóstico diferencial. Por lo arriba expuesto es obvio que esta afección puede remediar a un sinnúmero de procesos patológicos a los que hay que tomar en consideración. En la infancia es preciso descartar a la eritroblastosis mediante las reacciones inmunohematológicas pertinentes; a la enfermedad citomegálica por diseminación del virus de glándula salivar; a la torulosis mediante el examen del sedimento del líquido céfalo-raquídeo con tinta china; a la sífilis congénita mediante la reacción de Wasserman o sus complementarias y finalmente es preciso descartar la posibilidad de meningo-encefalitis de distintas etiologías, tanto víricas como bacterianas. En el adulto las formas exantemáticas pueden confundirse con la fiebre de las montañas Rocosas o con el tifus, en cuyo caso es preciso investigar la reacción de Weil-Felix y hacer pruebas de fijación de complemento. En las formas oftálmicas hay que tomar en consideración la brucelosis, tuberculosis y lúes. Finalmente en las formas ganglionares es posible la confusión con la mononucleosis infecciosa debido al cuadro clínico y hemático, pero la distinción es fácil si se hacen las pruebas presuntiva y las de absorción para la determinaciór de antígeno heterófilo.

Diagnóstico de Laboratorio. Aunque la inoculación de tejidos al animal experimental, sobre todo al ratón blanco, es de gran valor, no siempre es posible conseguir material adecuado para la misma. Así pues se han desarrollado otros procedimientos más rápidos y eficaces, con los que puede llegarse a una conclusión diagnóstica definitiva. Entre estas están la prueba cutánea con toxoplasmina (un lisado de toxoplasmas se usa como material) que ha dado resultados paralelos a los obtenidos con la fijación de complemento y la prueba tintorial de Sabin-Feldman. Desgraciadamente el número de "falso-positivos" es demasiado grande para que pueda comparar favorablemente con pruebas más específicas.

La prueba de mayor valor diagnóstico en la actualidad es la de la "modificación del citoplasma o "prueba tintorial de Sabin-Feldman. Esta se basa en la pérdida de la afinidad para el azul de metileno alcalino, por parte del protoplasma toxoplasmósico, cuando éste se pone en contacto con un anticuerpo específico en presencia de un factor accesorio de naturaleza complementaria. El título de la reacción lo da la dilución más alta del suero en cuya presencia el protoplasma del 50 por ciento o más de las toxoplasmas extracelulares quedan sin teñir. El único inconveniente de esta prueba es que es necesario disponer de toxoplasmas vivos en todo momento. Como quiera que pasados los 45 años de edad el número de individuos que dan pruebas de colorante positivas asciende al 50%, es preciso establecer límites de normalidad para que la prueba tenga valor diagnóstico. Se considera en la actualidad que raras veces se observan títulos mayores de 1:64 en individuos adultos no infectados, pero para mayor seguridad se ha establecido un

título de 1:256 como el máximo de lo normal. Un cierto número de protozoarios (sarcocistis tenella, trichomonas) parecen pueden dar falso positivos con la prueba de Sabin-Feldman; de todos modos los títulos no son nunca tan elevados como en la infección a toxoplasma y raras veces sobrepasan un título de 1:64. En infecciones debidas a toxoplasmas los anticuerpos aparecen entre el décimo y vigésimo día de la enfermedad y continúan incrementándose hasta alcanzar valores de hasta 1:60.000 o más. Persisten elevados durante cinco a seis años y a partir de entonces merman progresivamente.

La prueba de **fijación del complemento** utiliza como antígeno una solución de cloruro de sodio, isotónica, en la que se suspende el macerado de la corioalantoides del embrión de polio infectado. También se ha utilizado como antígeno, substancia toxoplásmica resultado de la desintegración del organismo mediante vibraciones ultrasónicas (antígeno de Westphal). El anticuerpo reactivo en esta reacción tarda más en aparecer que el responsable de la prueba tintorial; apareciendo generalmente después de la fase aguda de la enfermedad en el segundo o tercer mes. El título es más bajo, de suerte que valores de 1:8 se consideran significativos y títulos de 1:16 francamente positivos.

Para el diagnóstico de la enfermedad basta, en la generalidad de los casos, con la prueba del colorante de Sabin-Feldman. Pero ambas pruebas tienen valor cuando se trata de averiguar el posible contagio del feto. Es posible que una madre infectada no trasmita la infección al feto; en cambio los anticuerpos por ella formados pasan libremente a través de la placenta, siendo fácil reconocerlos en la sangre del niño. Si la madre posee un título alto con la prueba de Sabin-Feldman y con la de fijación del complemento y el suero del niño da valores igualmente altos con **ambos** procedimientos, puede asegurarse que la presencia de anticuerpos es resultado del paso transplacentario. Por otra parte en presencia de títulos altos para ambas reacciones en la madre, mientras que el suero del niño da títulos altos para la prueba tintorial y es negativa para la fijación del complemento, es preciso inferir que el niño está afecto de la infección. Como queda dicho más arriba el anticuerpo reactivo en la fijación de complemento aparece solo una vez pasada la fase aguda de infección. Además desaparecen de la sangre con mucha más rapidez que los de la prueba del colorante.

Pronóstico: En los casos congénitos con malformaciones cerebrales o lesiones generalizadas el pronóstico es f a t a l. Igualmente cabe decir de las formas exantemáticas, y meningoencefalíticas. Es posible que con los avances en los métodos serológicos y la eficacia de las nuevas drogas logren curarse algunas de las formas que se consideran fatales. En la forma me-

ningo-encefalítica suelen quedar lesiones residuales con alteración de la inteligencia, trastornos motores y otras lesiones residuales irreparables. En la forma oftálmica no es infrecuente la pérdida total o parcial de la visión de un ojo y aún a veces ceguera bilateral. Por el contrario las formas glandulares conllevan un pronóstico generalmente bueno, aunque con una prolongada convalecencia.

Feldman dice que la toxoplasmosis es un factor muy importante como causa de prematuridad, fibroplasia retrolental, aborto espontáneo, retardo mental y corio-retinitis.

Tratamiento.— Las medidas terapéuticas en la toxoplasmosis están en pleno período evolutivo y lleno de promesas. Gracias a los estudios en animales de experimentación, se ha comprobado la efectividad de un grupo de medicamentos, algunos de los que han dado resultados excelentes en la clínica. En la actualidad es sobre todo la pyrimethamine (Daraprim) la que ha rendido mejores resultados. Esta substancia actúa como un antagonista del ácido fólico, ácido folínico y del ácido para-amino-benzoico.

La dosis inicial es de 50 mg. seguida a las seis horas con otra dosis de 25 mg. A partir de esta última se da una dosis de 25 mg. diarios durante 14 días. El medicamento puede inducir leucopenias acentuadas e incluso agranulocitosis, por lo que es fundamental vigilar de cerca el contage de glóbulos blancos. También puede producir náuseas, vómitos, diarreas, alteraciones del gusto y reacciones exantemáticas de la piel. Más raro es observar anemias megaloblásticas, lo que ocurre solamente con el uso prolongado de la misma.

Las sulfas, sobre todo mezclas de sulfadiazina y sulfamerazina, en dosis de 4 gm. al día, pueden darse concomitantemente con el Daraprim. El tratamiento puede repetirse después de un lapso de dos o tres semanas y con las precauciones apuntadas más arriba.

Algunos autores han utilizado el neostibosan en dosis de 1 mg. diariamente por vía intraventricular acompañado por una dosis de 0.05 gm. intravenoso, en series de 10 días; se dan tres series con intervalos de 10 días de descanso entre la primera y segunda y de un mes entre la segunda y la tercera.

En la experimentación animal se han obtenido buenos resultados con la terramicina, aureomicina, spinomicina y otros antibióticos; los resultados en clínica humana con antibióticos son menos satisfactorios.

El tratamiento con Daraprim da resultados excelentes. En las formas febriles se observan efectos beneficiosos a las 24 horas de iniciado el tratamiento ocurriendo la defervescencia entre las 48 y 72 horas. También en las lesiones oculares se han obtenido magníficos resultados con disminución de la inflamación, dolor y demás

síntomas, entre los tres días y el final de la primera semana del tratamiento.

Quiero agradecer al Sr. Antonio Puras, M.T. y a la Srta. Paquitín Rullán su fiel colaboración en la preparación del material en que se basa este trabajo.

CONCLUSIONES

1. La Toxoplasmosis es una infección de distribución universal. Por la gran frecuencia de parasitización en animales domésticos su importancia epidemiológica es extraordinaria. En Puerto Rico se han hallado toxoplasmas accidentalmente en el curso de estudios de otra índole, en la rata. Es muy posible que una investigación más amplia muestre infecciones en otros mamíferos y artrópodos.
2. La enfermedad adopta caracteres pleomórficos. En un cierto número de casos el curso es rápidamente fatal. En otros da lugar a infecciones leves que, de ocurrir en el curso del embarazo, pueden acarrear la muerte del feto u originar malformaciones congénitas incompatibles con la vida.
3. En el adulto la infección sigue un curso generalmente benigno; sin embargo puede dar lugar a lesiones oculares graves con pérdida de la visión en uno o ambos ojos.
4. Se informan cinco casos de corio-retinitis toxoplasmósica con pérdida de la visión, en puertorriqueños. El diagnóstico, sospechado clínicamente, fué comprobado por medio de las pruebas serológicas de Sabin-Feldman.
5. Se informan además tres autopsias; en dos la causa de la muerte fué el resultado de una infección toxoplasmósica congénita. En el tercer caso, probablemente toxoplasmosis adquirida, la infección era inaparente, debiéndose la muerte a un cáncer epidermoide del esófago y hallándose incidentalmente un "pseudo-quiste" toxoplasmósico en una fibra miocárdica.
6. Los avances en los métodos serológicos y en el tratamiento ofrecen una nueva esperanza en el tratamiento de esta enfermedad, habiéndose obtenido excelentes resultados en infecciones adquiridas.
7. Se sugiere que en cualquier afección de tipo crónico y con un cuadro sindrómico abigarrado, se piense en la toxoplasmosis, cuya confirmación puede hacerse fácil, segura y rápidamente.

BIBLIOGRAFIA

1. Beattie, C.P.: Effect of infection with toxoplasmosis. 48:1071, 195.
2. Bogacz, J.: Action comparée sur les toxoplasmes des diverse substances synthetiques et de quelques antibiotiques dont la spiramycine. Bull. Soc. Path. Exot. 47:903, 1954.
3. Brown, J. and Jacobs, L.: Adult toxoplasmosis: report of a case due to Laboratory infection. Ann. Inter. Med. 44:565, 1956.

4. Cathie, I.A.B.: The Laboratory diagnosis of toxoplasmosis. Proced. Roy. Soc. Med. **48**:1074, 195.

5. Céspedes, R., Morera, P.: Toxoplasmosis. Rev. Biol. Trop. **3**:1, 1955.

6. Eyles, D.E.: The present status of the chemotherapy of toxoplasmosis. Am. J. Trop. Med. & Hyg. **2**:429, 1953.

7. Eyles, D.E. and Coleman, N.: An evaluation of the curative effects of pyrimethamine and sulfadiazine, alone and in combination, in experimental toxoplasmosis. Antibiotics and Chemotherapy **5**:529, 1955.

8. Feldman, H.A.: The clinical manifestations and laboratory diagnosis of toxoplasmosis. Am. J. Trop. Med. & Hyg. **2**:420, 1953.

9. Frenkel, J.K. & Friedlander, S.: Toxoplasmosis. Pathology of neonatal disease pathogenesis, diagnosis and treatment. Fed. Security Agency. Public Health Service Publication, No. 141, 1951, Washington 25, D.C.

10. Guimaraes, F.N.: Toxoplasmose humana. Meningoencefalomielite toxoplásmica. Ocorrencia em adulto e em recemnascido. Mem. Inst. Oswaldo Cruz **38**:257, 1943.

11. Laveran, A.: Au sujet de l'hematozoaire endoglobulaire de Padda Oryzivora. Compt. rend. Soc. Biol. **52**:19, 1900.

12. Leitritz, E.: Beobachtungen en dem Krankheitsbild der chronischen toxoplasmo tischen encephalomyelitis. Med. Klin. **51**:340, 1956.

13. Nicolle, C. et Manceaux, L.: Sur une infection a corps de Leishman (ou organismes voisins) du gondi. Compt. rend. Acad. d. Sci. **147**: 763, 1908.

14. Pinkerton, H. and Henderson, R.G.: Adult toxoplasmosis: a previously unrecognized disease entity simulating the typhus-spotted fever group. J.A.M.A. **116**:807, 1941.

15. Potts, R.E. and Williams, A.A.: Acute myocardial toxoplasmosis. Lancet, 1956, April p. 483.

16. Sabin, A.B., Eichenwald, H.A. and Jacops, L.: Present status of clinical manifestations of toxoplasmosis in man. J.A.M.A. **150**:1063, 1952.

17. Siim, J. Chr.: Acquired toxoplasmosis. J.A.M.A. **147**:1641, 1951.

18. Siim, J. Chr.: Aetiological investigations in acquired toxoplasmosis with lymphadenopathy in children and adults. Proced. Roy. Soc. Med. **48**:1067, 195.

19. Splendore, A.: Un nuovo protozoa parassita de conigli. Rev. Soc. Scient. Sao Paulo **3**:109, 1908.

20. Stanton, M.F. and Pinkerton, H.: Benign acquired toxoplasmosis with subsequent pregnancy. Am. J. Clin. Path. **23**: 1199, 1951.

21. Weinman, D. and Pinkerton, H.: Toxoplasma infection in man. Arch. Path. **30**:374, 1940.

22. Weinman, D.: Human toxoplasmosis. P.R.J. Pub. Health and Trop. Med. **20**:125, 1944.

23. Weinman, D.: Chronic toxoplasmosis, J. Infect. Dis. **73**:85, 1943.

24. Wettingfeld, R.F. Rowe, J., and Eyles, D.E.: Treatment of toxoplasmosis with pyrimethamine (Daraprim) and triple sulfamide. Ann. Inter. Med. **44**:557, 1956.

25. Wilder, H.C.: Toxoplasma-like protozoa in chorioretinitis in adults. Amn. J. Trop. Med. & Hyg. **2**:417, 1953.

26. Wilder, H.C.: Toxoplasma chorioretinitis in adults. A.M.A. Arch. Opth. **48**:127, 1952.

27. Wolf, A., Cowen, D. and Paige, B.H.: Toxoplasmic encephalomyelitis. Am. J. Path. **15**:657, 1939.

28. Wolf, A. and Cowen, D.: Granulomatous encephalomyelitis due to an Encephalitozoon (Encephalitozoic encephalomyelitis). A new protozoan disease of man. Bull. Neur. Inst. New York, 1937. **6**:306.

ABNORMAL HEMOGLOBINS AMONG PUERTO RICANS

MERCEDES V. VDA. DE TORREGROSA, PH.D.[1]
ANTONIO RIVERA-TRUJILLO, M.D.[2]
ANTONIO ORTÍZ, M.D.[3]
OSCAR RUIZ SOLER, M.D.[4]

INTRODUCTION

Pauling's discovery[1] that sickle cell hemoglobin exhibits a different electrophoretic behavior than normal hemoglobin, led to the recognition that human hemoglobin exists in more than one form. Utilizing electrophoresis and other physico-chemical tests, it was possible to identify various other hemoglobins, i.e., C[2], D[3], E[4], F[5], G[6], H[7], I[8], J[9], and K[10]. Some of these were found to be associated with hemolytic syndromes.

The present work was undertaken to determine the incidence of abnormal hemoglobins among the Puerto Rican population. In addition, a group of patients thought to have sickle cell anemia were studied in more detail in order to determine whether the clinical diagnosis of sickle cell anemia was correct, and whether there were any other associated inherited intraerythrocytic defects.

MATERIALS AND METHODS

The blood samples to determine the incidence of abnormal hemoglobins were obtained from two sources: donors of the Blood Bank of the School of Medicine, University of Puerto Rico, and patients who were hospitalized at the San Juan City Hospital for some pathology unrelated to hemolytic disorders. The samples were selected at random. The blood of the relatives of patients suspected of suffering from sickle cell anemia was also studied.

Electrophoresis was done on a number 3 Whatman filter paper, using veronal buffer, pH 8.6. Four hundred volts, 7 milliamps, were applied for a period of 6 to 7 hours. A home-made horizontal open-strip type of electrophoretic equipment was utilized. Tween, number 80*, was added to veronal buffer in a concentration of 0.1% in some of the electrophoretic studies.

The resulting electrophoretic patterns were stained with brom-

---

1. Associate professor of Clinical Pathology, School of Medicine, U.P.R. and Associate Attending in Clinical Pathology, San Juan City Hospital.
2. Former Director Blood Bank, School of Medicine, U.P.R.
3. Professor of Pediatrics, School of Medicine, U.P.R., and Attending in Pediatrics, San Juan City Hospital.
4. Associate in Radiology, San Juan City Hospital.

* Tween obtained by courtesy of the Atlas Powder Co., Willmington, Delaware.

phenolblue and the percentage of the different hemoglobins was determined by the elution technique.[11] The hemoglobin solutions and the alkali denaturation tests for fetal hemoglobin were performed according to the technique of Singer.[5]

Tests for sickling were done in sealed preparations. Sodium bisulfite as a reducing agent[12] also was employed. In other hematological studies, standard techniques were employed.

REPORT OF CASES

Case 1. R. N., a 16 year old mulatto male was admitted to the hospital at the age of 9 years, complaining of joint pains and swelling. The mother stated that these symptoms had been present in the child off and on since the age of 1 year, occurring almost every 3 to 4 months. The physical examination disclosed a soft systolic murmur heard throughout the precordium, but more accentuated at the mitral area. There were no other pertinent physical findings except for his negroid features. The patient was admitted to the hospital with the diagnosis of rheumatic heart disease. The chest X-Ray showed rarefraction and widening of the 6th rib posteriorly in the right side. The hemoglobin concentration was 7.4 gm. per 100 ml. with only 2.81 million erythrocytes per cu. mm. He had a concomitant leukocytosis. He was discharged after clinical recovery, only to be readmitted to the hospital several other times with similar signs and symptoms: high fever, joint pains, abdominal pains, and jaundice. Sickle cell preparation was positive and the electrophoretic pattern revealed that S-hemoglobin was the main component. (97.2%). The bloods of the mother and father showed normal hematocrit values, were negative for sickling and revealed only normal adult hemoglobin by paper electrophoresis (see Figure 1).

S A

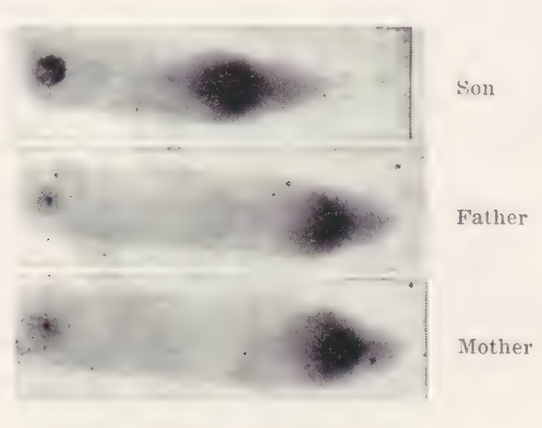


Figure 1

RESULTS OF BLOOD GROUPING TESTS WERE AS FOLLOWS:

	Group	M	N	$Rh_0(D)$	Rh'(C)	Rh"(E)	Hr'(c)	Hr"(e)
Father	A1	Pos	Pos	Pos	Neg	Neg	Pos	Pos
Mother	A1	Pos	Neg	Pos	Neg	Neg	Pos	Pos
Patient	O	Pos	Pos	Pos	Pos	Neg	Pos	Pos

Case 2. R. M. F., a 5 year old negro male admitted for the first time to the hospital in 1953, at the age of 3 years. The first probable crisis occurred when the child was 2½ years old. In the present admission, he developed severe abdominal pains followed by pain and swelling of the knees and the right elbow. The physical examination revealed some enlarged posterior cervical and inguinal lymph nodes. Wheezes were audible in both lung fields. The liver was felt 2 finger breadths below the right costal margin at the midclavicular line, and the spleen, 2 finger breadths below the right costal margin also at the midclavicular line. In addition, he showed the swelling and redness of the affected joints mentioned above. The blood picture revealed a leukocytosis, a mild anemia and a positive sickling test. The sedimentation rate was normal and so was the level of the serum bilirubin. He recovered after a short stay in the hospital. He was re-admitted to the hospital at the age of 4 years. The physical examination at this time was essentially the same as on the previous admission, except that the spleen was larger. Since the previous admission he had continued to develop migratory joint pains. The blood picture in this second admission showed an osmotic fragility of 0.32 to 0.20%, a hemoglobin of 8.4 gm. % and total serum bilirubin of 0.7 mgs. %. There were 40% target cells in the peripheral blood. Electrophoretic studies made possible the final diagnosis: sickle cell-hemoglobin C disease.

Dr. Helen Ranney of New York City examined a blood sample of the father, which revealed a sickle cell trait only. The electrophoretic studies of the family are shown in figure 2.

Case 3. B. S., a 13 year old mulatto male admitted to the Medical Service of the San Juan City Hospital in November 1955. He came in originally for treatment of a fracture of the elbow but when unusual bone rarefractions were observed in the X-ray films he was admitted for study of a possible hemolytic anemia. He was pale not visibly jaundiced. The face showed mongoloid characteristics. The liver and spleen were found to be enlarged

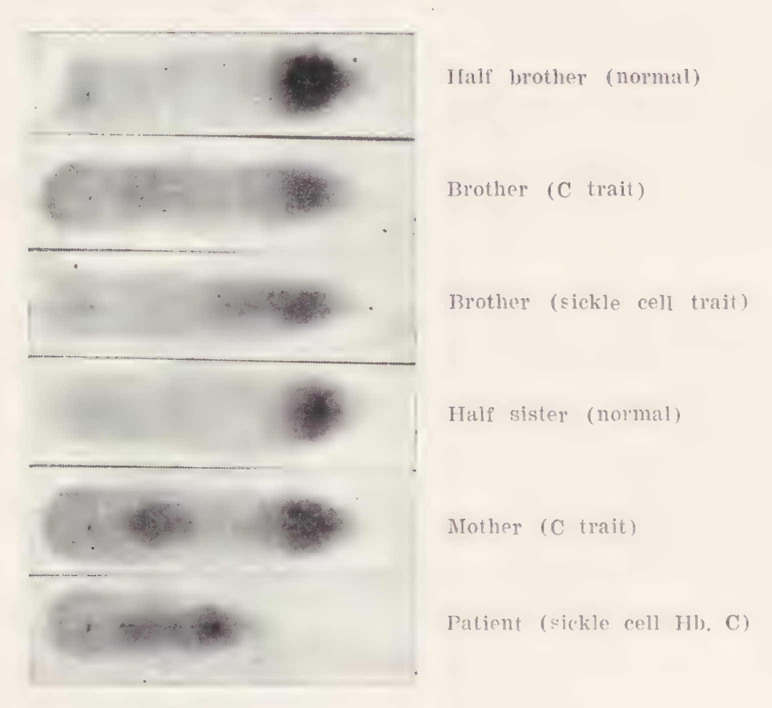


Figure 2

to 4 finger breadths below the costal margin. Healed leg ulcerations were observed.

Hematological studies revealed the following: Hemoglobin 47% (6.5 gm), R B C 3,970,000, color index 0.6, leukocytes 7,750: 60% polymorphonuclear neutrophiles and 40% lymphocytes. Marked anisocytosis, poikilocytosis, achromia and microcytosis; fragmented erythrocytes and occasional target cells were observed. Volume Index 0.6, mean corpuscular volume 66.6 cubic microns, mean corpuscular hemoglobin 16.6 micromicrograms, mean corpuscular hemoglobin concentration 25 gm / 100 cc. were revealed on blood examination.

The hemoglobin electrophoretic pattern is shown in figure 3. It shows the main component migranting with slightly less mobility than hemoglobin A to the position assumed by hemoglobins F and G. The alkali denaturation test revealed 70% fetal hemoglobin.

The clinical, hematological and radiological findings and the results of paper electrophoresis suggested the diagnosis of thalassemia. The child is adopted; the natural father and mother are not available for study.

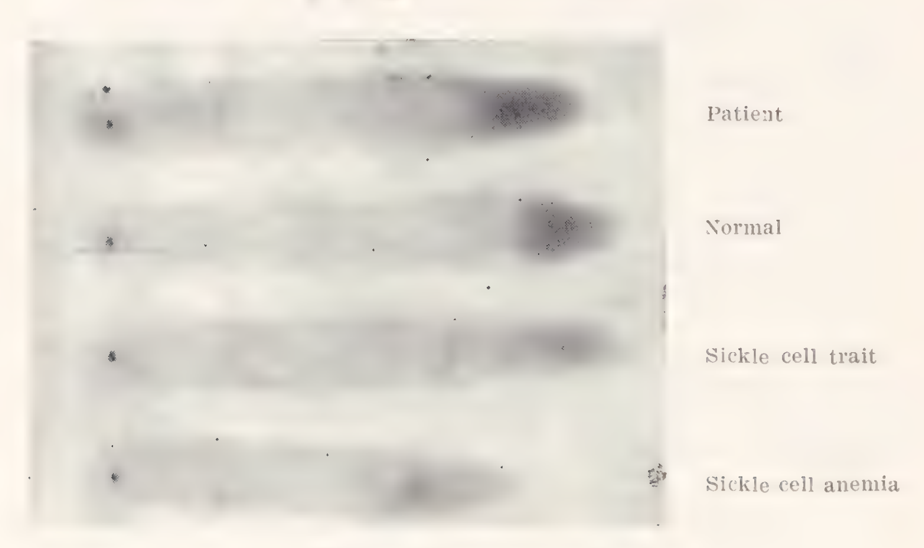


Figure 3

RESULTS

1. Incidence of Abnormal Hemoglobins

The blood of 618 Puerto Ricans were examined by means of paper electrophoresis and by the alkali denaturation techniques. Sickling tests, as well as hemoglobin determinations were also performed.

The only abnormal hemoglobin found in this random group of 618 individuals was hemoglobin-S. The percentages of hemoglobin A. S and F in this group were as follows:

Hemoglobin A = from 53 to 75%

Hemoglobin S = from 25 to 45.8%

Hemoglobin F = from 0 to 1.6%

In our group of 618 persons, 263 were apparently white. Two of the latter group had a positive sickling test and electrophoretic evidence of the sickle cell trait. There is no definite proof that these 263 patients were all pure Caucasians. The rest of the group, that is 355, were either mulattoes or Negroes. Positive sickling was found in 24. The percentage distribution among the different racial groups was:

Race	*No. of Patients*	*Positive Sickling*	*Percentage of Total*
White	263	2	0.32
Mulatto	167	14	2.27
Negro	188	10	1.62
TOTAL	618	26	4.21

When the group of 355 mulattoes and Negroes were studied separately and analyzed, the incidence of sicklemia was as follows:

Race	*No. of Patients*	*Positive Sickling*	*Percentage of Total*
Mulattoes	167	14	3.94
Negroes	188	10	2.82
TOTAL	355	24	6.76

Therefore, 6.76% of all the negroes and mulattoes exhibited sicklemia, the greater percentage in our series being present in the mulatto population.

2. Family Studies

A group of 12 families were studied in our present series. The final diagnosis of such families were grouped into the following:

a. sickle cell anemia ____________ 6 families
b. sickle cell trait ______________ 3 families
c. sickle cell-spherocytosis _______ 1 family
d. sickle cell - Hb C disease ______ 1 family
e. thalassemia _________________ 1 family

In the patients who had sickle cell anemia, the fetal hemoglobin varied from 8 to 17% and hemoglobin-S from 83 to 97.2%. The ages ranged from 6 months to 26 years.

DISCUSSION

Our findings of 4.21% incidence of sicklemia among Puerto Ricans differ somewhat from a 2.32% reported by Pons.[13] Among the persons with Negro blood (negroes and mulattoes), the incidence of sicklemia in our study was 6.76% in contrast to 5.29% obtained by Pons.

In the carriers of the S-trait, the low percentage of hemoglobin-S has been found associated with an absence of intravascular sickling and lack of symptoms under normal conditions, even though hematuria[14,19] and embolic phenomena have been described by some authors.[20-22] As previously mentioned, the percentages of hemoglobin-S among our sickle cell traits were 16% or less. All the Blood Bank donors with the S-trait were asymptomatic; in fact, they had met all the requirements for a blood donor, and as such, had donated blood to the Bank. The hospitalized patients in this series had no symptoms that could be correlated with the presence of the sickle cell trait.

Our family studies included six patients with classical sickle cell anemia and three bearers of the sickle cell trait. We also found a case of sickle hemoglobin-C disease, the rare combination of sickle cell and spherocytosis as well as a patient suffering from Thalassemia.

The study of Case 1 is very interesting. The patient R. N. showed the typical clinical hematological and electrophoretic findings of sickle cell anemia. We were not able to find any evidence of sickling, nor were we able to demonstrate by means of paper electrophoresis any abnormal hemoglobin in the rest of the family. The studies were performed in three different occasions with the same results. Blood grouping tests tend to exclude paternity and maternity as the patient has the C factor while they are absent from the blood of the parents. The patient was born in a public institution, and the possibility that the child might have been exchanged with another has to be kept in mind. Although improbable, we could think of a sudden mutation as having taken place and producing a person with S-hemoglobin without hereditary patterns.

Three of our patients in whom sickle cell anemia was considered because of the positive sickling test and the presence of anemia, proved to have only a sickle cell trait.

The final diagnosis in these three individuals were as follows: rheumatic fever and massive ascariasis, rheumatic heart disease and infectious hepatitis.

The patient with sickle cell hemoglobin-C disease, Case 2, exhibited the hereditary pattern found in this disease: hemoglobin-S from one parent and hemoglobin-C from the other. The electrophoretic findings, the positive sickling test, and the numerous target cell (40%) of our patient were diagnostic of the disease. A similar case has been studied in Puerto Rico by Menéndez Cerrada.[23] Ranney[24] has also found hemoglobin-C among Puerto Ricans in New York.

The case of sickle cell-spherocytosis has been published in detail elsewhere.[25] It is the second case mentioned in the literature with this rare combination.[20] The electrophoretic findings were similar to those of sickle cell trait bearers. The presence of spherocytes in the peripheral blood, the splenomegaly and the increase fragility of the erythrocytes were those found in familial spherocytosis. The clinical findings of hemolytic anemia were attributed to the latter. This was confirmed by a successful splenectomy, with the disappearance of the anemia and of the crises.

We have included a case of Thalassemia because this patient was at first thought to be a case of sickle cell anemia. This is not surprising since Thalassemia had never been described in Puerto Rico. This case is to be published in detail elsewhere. This clinical, hematological, electrophoretic and X-ray findings were compatible with the diagnosis of Thalassemia. Electrophoresis aided in the diagnosis, as the greater percentage of the hemoglobin migrated with slightly less mobility than hemoglobin A, but rather from the point of origin than hemoglobin S (See Fig. 3). The presence of 70% of alkali resistant hemoglobin(*) identified the abnormal hemoglobin as fetal. Such high values of fetal hemoglobin have only been described in cases of Thalassemia.[26]

It is apparent from the above discussion, that the use of electrophoresis has been of invaluable aid in the final diagnosis of our group of patients.

CONCLUSION

1. The incidence of sicklemia among 618 Puerto Ricans was found to be 4.21%. Among persons with negro blood 6.7% had the sickle cell trait.

2. In the family studies of 12 patients originally diagnosed as suffering from sickle cell anemia, hemoglobin-C was found in one of them, associated with hemoglobin-S. The rare combination of sickle cell spherocytosis was present in another. In addition, a case of Thalassemia of intermediate severity was diagnosed in Puerto Rico for the first time.

3. Six of the remaining patients had clinical, hematological, and electrophoretic findings of classical sickle cell anemia.

4. Electrophoretic studies were very helpful in elucidating the final diagnosis in 3 of our patients; these had been diagnosed as suffering from sickle cell anemia, whereas only a sickle cell trait was found. The signs and symptoms present in these patients were attributed to other non related disease entities.

(*) Alkali denaturation and electrophoretic findings (Tselius) were checked by Dr. Karl Singer.

ACKNOWLEDGEMENT

We wish to acknowledge the work done by Misses Elena Villavicencio, Eleonora Colón, Gladys Rivera Santini, Elsa Escabí and Carmelina Ros, who helped to carry on the special studies described. Miss Elena Villavicencio had a summertime scholarship granted to her by Lederle Laboratory Division for Summertime Investigation.

BIBLIOGRAPHY

1. Paulding, L.: Itano, H. A.; Singer, S. J.; and Wells, I. C.: Sickle cell anemia, a molecular disease, Science **110**: 543, 1949.

2. Itano, H. A.; and Neel, J. V.: A new inherited abnormality of human hemoglobin, Proc. Natl. Acad. S. **36**: 613, 1950.

3. Itano, H. A.: Hemoglobin D. A third abnormal hemoglobin associated with hereditary hemolytic anemia, Proc. Natl. Acad. Sc. **37**: 775, 1951.

4. Itano, H. A.; Bergen, W. R.; and Sturgeon, P.: Identification of a fourth abnormal human hemoglobin, J. Am. Chem. Soc. **76**:2278, 1954.

5. Singer, K.; Chernoff, A. I.; and Singer, L.: Studies on abnormal hemoglobins: I. Their demonstration in sickle cell anemia and other hematologic disorders by means of alkali denaturation, Blood, **6**:413, 1951.

6. Eddington, G. M.; and Lehman, H.: Haemoglobin G: a new haemoglobin found in West Africa, Lancet **2**: 173, 1954.

7. Rigas, D. A.; Koler, R. D.; and Osgood, E. E.: A new hemoglobin possessing a higher electrophoretic mobility than normal adult hemoglobin, Science **121**: 372, 1955.

8. Page, E. B.; Rucknagel, D. L.; and Jensen, W. N.: Clinical and genetic studies of a new inherited abnormality of hemoglobin characterized by a rapid electrophoretic mobility, Clin., Res. Proc. **3**: 67, 1955.

9. Thorup, O. A.; Itano, H. A.; and Wheby, M. S.; Hemoglobin J. cited by Itano Arch. Int. Med. **96**: 287, 1955.

10. Battle, J. D.; and Lewis, L.: An undescribed human hemoglobin associated with hereditary hemolytic anemia, J. Lab. & Clin. Med. **44**: 765, 1954.

11. Block, R. J.; Durrum, E. L.; and Zweig, G.: A manual of paper chromatography and paper electrophoresis, Academic Press Inc., N. Y., 1955.

12. Daland, G. A.; and Castle, W. B.: Simple and rapid method for demonstrating sickling of red blood cells; use of reducing agents, J. Lab. & Clin. Med. **33**:1082, 1948.

13. Pons, J., and Oms., M.: Incidencia del rasgo meniscocítico (eritrocitos semilunares) en Puerto Rico, Bol. Asoc. Med. de P. R. **25**: 367, 1934.

14. Chapman, A. Z.; Reeder, P. S.; Friedman, I. A.; and Baker, L. A.: Gross hematuria in sickle cell trait and sickle cell hemoglobin C diseases, Am. J. Med. **19**: 773, 1955.

15. Lund, H. G.; Cordonnier, J. J.; and Forbes, K. A.: Gross hematuria in sickle cell disease, J. Urol. **71**: 151, 1954.

16. Goodwin, W. E.; Alston, E. F.; and Semans, J. H.: Hematuria of sickle cell disease: unexplained gross unilateral renal hematuria in negroes, coincident with blood sickling trait, J. Urol. **63**: 79, 1950.

17. Henderson, A. B.: Sickle cell anemia, clinical study of 54 cases, Ame. J. Med. **9**: 757, 1950.

18. Ryan, J. E.; and Fuller, R. H.: Hemorrhagic manifestations of sickle cell disease, U. S., Armed Forces M. J. **2**: 623, 1951.

19. Creecy, A. A.; Varano, N. R.; and Hurdle, T. G.: Hematuria as a manifestation of sickle cell disease, Virginia M. Monthly **78**: 642, 1951.

20. Smith, E. W.; and Conley, C. L.: Clinical features of the genetic variants of sickle cell disease, Bull. Johns Hopkins Hosp. **94**: 289, 1954.

21. Sullivan, B. W., Jr.: Danger of airplane flight to persons with sicklemia, Ann. Int. Med. **32**: 338, 1950.

22. Rotter, R.; Luttgens, W. F.; Peterson, W. L.; Stock, A. E.; and Motulsky, A. G.: Splenic infarction during airplane flight: pathogenesis, hemoglobin analysis, and clinical features of 6 cases, Ann. Int. Med. **44**: 257, 1956.

23. Menéndez Corrada: Personal communication.

24. Ranney, H. M.; Larsen, D. L.; and Mc Cormack, G. H., Jr.: Some clinical, biochemical and genetic observations on hemoglobin C, J. Clin. Inv. **32**: 1277, 1953.

25. Torregrosa, M. V. de; Ortiz, A. and Vargas, D.: Sickle cell spherocytosis associated with hemolytic anemia. Blood **11**: 260, 1956.

26. Sturgeon, P.: Itano, H. A.; and Bergren, W. R.: Genetic and biochemical studies of "intermediate" type of Cooley's anemia, British J. of Haem. **1**: 265, 1955 (July).

...*why* are you changing my baby's formula?

There is no single, ideal formula for all babies – or for *any* one baby through the entire formula period.

An unchanging, ready-made formula has serious disadvantages. Such formulas can only be made weaker or stronger – the *balance* of ingredients cannot be changed to meet an infant's changing nutritional needs.

With evaporated milk, the doctor *prescribes* the formula best for the baby, and changes it as he grows. Each infant has the advantage of his own, individual evaporated milk *prescription* formula.



"FROM CONTENTED COWS"

Optimum prescription-quality in today's trend to the individual formula.





CORT-DOME CREME & LOTION are two topical Hydrocortisone products that are Most Effective and Sensibly Priced.

Most Effective because the Micronized Hydrocortisone Alcohol is incorporated in our exclusive ACID MANTLE vehicle, which brings the completed products over to the acid side making them compatible with the normal pH of the skin, and thus insuring maximum therapeutic efficacy.

Most Sensibly priced because 0.5% CORT-DOME CREME & LOTION give results formerly requiring 1% in most conditions. CORT-DOME LOTION is indicated "for hairy areas and particularly acute eczemas"*

AVAILABILITY :
3 Strengths – 1/2%, 1% and 2%.
Creme: 1/2, 1, 2, 4 oz. and lb. jars.
Lotion: 1/2, 1, 2, 4 oz. Plastic
Squeeze Bottles & Pints.

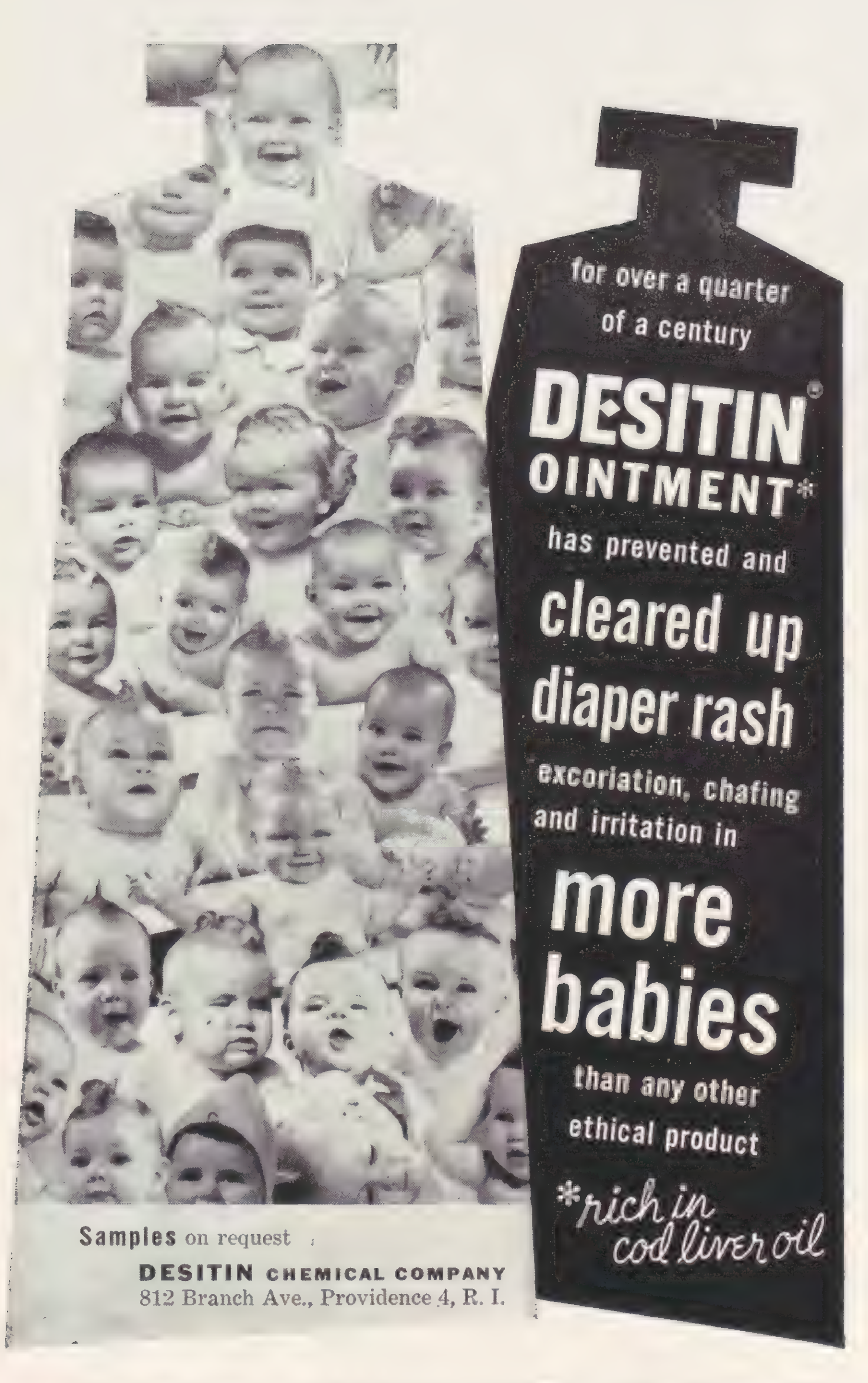


*See Cdr. James H. Lockwood, MC, U.S.N. in June 1955: Bulletin of the Association of Military Dermatologists.



DOME Chemicals inc.
109 West 64th Street • New York 23, N.Y.

Distribuidores: LUIS GARRATON, INC. — Teléfono: 3-1593
Ave. Ponce de León 1704, Stop 25
Santurce, P. R.



Distribuidores: COMERCIAL GODEL - Calle Europa 802
Tel. 3-1061 - Santurce, P. R.
P. O. Box 1081 - San Juan, P. R.

QUINCUAGESIMA CUARTA
ASAMBLEA ANUAL

DE LA

ASOCIACION MEDICA DE PUERTO RICO

NOVIEMBRE 19-23, 1957

HAGA SUS RESERVACIONES PARA LA EXHIBICION DE SUS PRODUCTOS



'Ilotycin'

(ERYTHROMYCIN, LILLY)

Virtually all acute bacterial infections of the throat, nose, ear, and lung yield quickly. Yet, because the coliform bacilli are highly insensitive, the bacterial balance of the intestine is seldom disturbed.

'Ilotycin' kills susceptible pathogens of the respiratory tract. Therefore, the response is decisive and quick. Bacterial complications such as otitis media, chronic tonsillitis, and pyelitis are less likely to occur.

'Ilotycin' is notably safe and well tolerated. Staphylococcus enteritis and avitaminosis have not been encountered.

With usual dosages, gastro-intestinal hypermotility is not observed in bed patients and is seen in only a small percentage of ambulant patients.

. . .

Available as specially coated tablets, pediatric suspensions, I.V. and I.M. ampoules.

ELI LILLY PAN-AMERICAN CORPORATION
Indianapolis 6, Indiana, E.U.A.

ASAMBLEA ANUAL: NOVIEMBRE 19-23, 1957

BOLETIN

DE LA

ASOCIACION MEDICA DE PUERTO RICO

VOL. 49 MAYO, 1957 NO. 5

Entered as second class matter, January 21, 1931 at the Post Office at San Juan, Puerto Rico, under the act of August 244, 1912.

OFICINA ADMINISTRATIVA:

Edificio de la Asociación Médica de Puerto Rico, Ave. Fernández Juncos, Parada 19, Apartado de Correos 9111, Santurce, P. R.

FECHA DE PUBLICACION:

Día último de cada mes.

TRABAJOS ORIGINALES:

Los trabajos originales deben ser enviados al presidente de la Junta Editora, Apartado de Correos 9111, Santurce, P. R., o entregarse directamente en la Secretaría de la Asociación Médica, Avenida Fernández Juncos, Parada 19, Santurce. P. R.

Los originales deben venir escritos a máquina, a doble espacio.

No se devuelven originales. Los autores son responsables de las opiniones que emitan en sus artículos. Ningún artículo publicado en el Boletín podrá ser reproducido sin la previa autorización escrita del Presidente de la Junta Editora.

CITAS BIBLIOGRAFICAS:

Las citas bibliográficas deberán mencionar, en el siguiente orden de sucesión: apellido del autor; iniciales de sus nombres; título del trabajo; título del periódico (abreviado); volumen, página y año. Las citas llevarán un número de acuerdo a su orden de presentación en el texto y correspondiente a la numeración colocada al final.

Ejemplo: 1. Koppisch, E.: Pathology of Arteriosclerosis, Bol. Asoc. Med. de P. R., **46**: 505, (Noviembre) 1954.

ILUSTRACIONES:

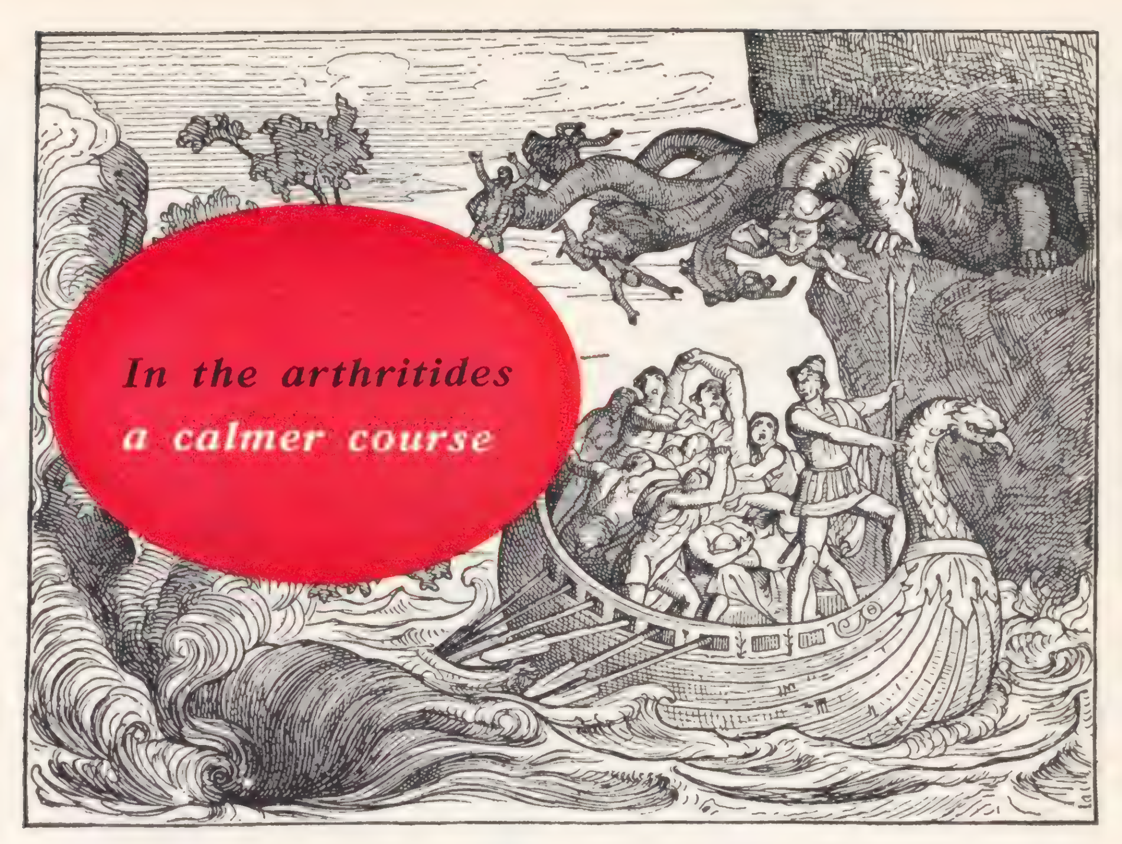
Las fotografías que acompañen el artículo deberán estar bien presentadas. Los dibujos y esquemas deberán estar hechos en tinta negra sobre papel blanco. Todas las ilustraciones deberán estar numeradas y se deberá indicar la parte superior de las mismas. Cada ilustración deberá venir acompañada de la leyenda correspondiente.

ANUNCIOS Y SUSCRIPCIONES:

Información en relación con anuncios y suscripciones será suministrada a solicitud en la Secretaría de la Asociación. Todo material de anuncio está sujeto a la aprobación de la Junta Editora.

SUSCRIPCION:

$5.00 al año.



Ulysses between Scylla and Charybdis—Bettmann Archive

*between the hazards of high steroid dosage
and the frustration of inadequate relief*

Because of the complementary action of cortisone and the salicylates, Salcort produces a greater therapeutic response with lower dosage. Side effects are not encountered, and no withdrawal problems have been reported.

One study concludes: "Salicylate potentiates the greatly reduced amount of cortisone present so that its full effect is brought out without evoking undesirable side reactions."[1]

SALCORT®*

indications:

Rheumatoid arthritis . . . Rheumatoid spondylitis . . . Rheumatic fever . . . Bursitis . . . Still's Disease . . . Neuromuscular affections

each tablet contains:

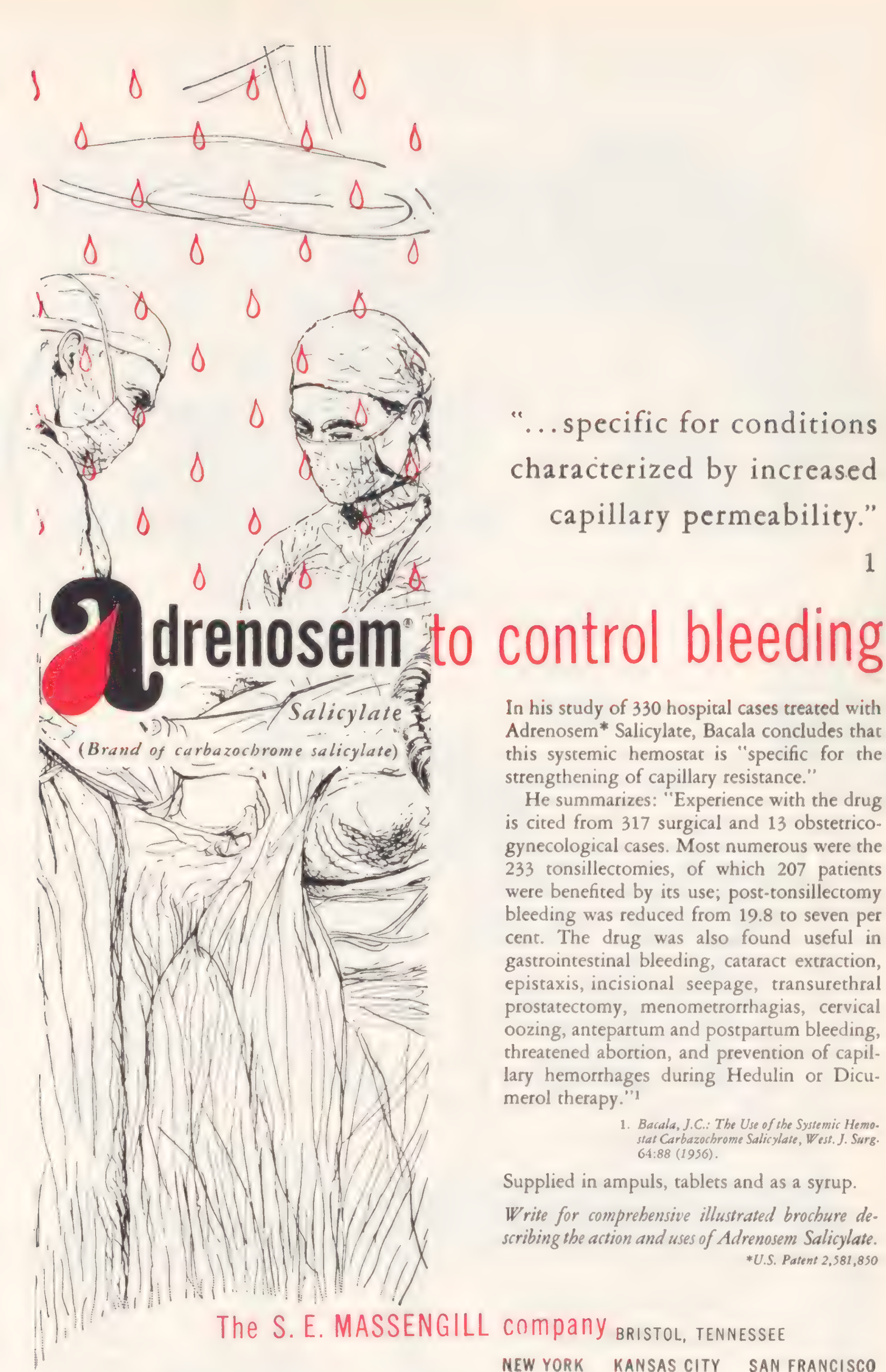
Cortisone acetate	2.5 mg.
Sodium salicylate	0.3 Gm.
Aluminum hydroxide gel, dried	0.12 Gm.
Calcium ascorbate . . . . (equivalent to 50 mg. ascorbic acid)	60.0 mg.
Calcium carbonate	60.0 mg.

[1]*Busse, E.A.: Treatment of Rheumatoid Arthritis by a Combination of Cortisone and Salicylates. Clinical Med. 11:1105*

*U.S. Pat. 2,691,662

The S. E. MASSENGILL COMPANY, Bristol, Tennessee • New York • Kansas City • San Francisco

**Distribuidores: COMERCIAL GODEL - Calle Europa 802
Tel. 3-1061 — Santurce, P. R.
P. O. Box 1081 — San Juan, P. R.**



"...specific for conditions characterized by increased capillary permeability." 1

to control bleeding

In his study of 330 hospital cases treated with Adrenosem* Salicylate, Bacala concludes that this systemic hemostat is "specific for the strengthening of capillary resistance."

He summarizes: "Experience with the drug is cited from 317 surgical and 13 obstetrico-gynecological cases. Most numerous were the 233 tonsillectomies, of which 207 patients were benefited by its use; post-tonsillectomy bleeding was reduced from 19.8 to seven per cent. The drug was also found useful in gastrointestinal bleeding, cataract extraction, epistaxis, incisional seepage, transurethral prostatectomy, menometrorrhagias, cervical oozing, antepartum and postpartum bleeding, threatened abortion, and prevention of capillary hemorrhages during Hedulin or Dicumerol therapy."[1]

1. *Bacala, J.C.: The Use of the Systemic Hemostat Carbazochrome Salicylate, West. J. Surg.* 64:88 (1956).

Supplied in ampuls, tablets and as a syrup.

Write for comprehensive illustrated brochure describing the action and uses of Adrenosem Salicylate.

**U.S. Patent 2,581,850*

The S. E. MASSENGILL company BRISTOL, TENNESSEE

NEW YORK KANSAS CITY SAN FRANCISCO

Distribuidores: COMERCIAL GODEL - Calle Europa 802
Tel. 3-1061 — Santurce, P. R.
P. O. Box 1081 — San Juan, P. R.

DOBLEMENTE RICO*!

*Rico en **SABOR!**

*Rico en **VITAMINAS!**

JUGO DE TOMATE LIBBY'S

DELICIOSO!

NUTRITIVO!

SALUDABLE!

Si quiere lo mejor pida la marca Libby's

Libby's

TOMATO JUICE



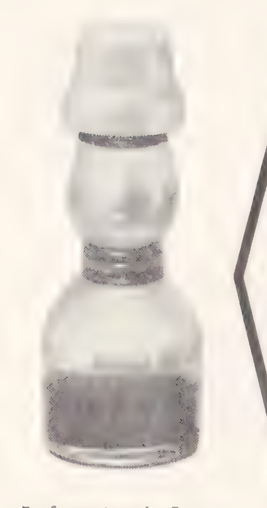
moniliasis
vaginal
MICOSTATIN
Nistatina Squibb
óvulos
comprimidos
de Micostatin
suministración: cajas de 15
SQUIBB
'MICOSTATIN' ES UNA MARCA DE FABRICA



MEZCLA RÁPIDA

Simplemente presione el tapón y la solución está lista.

HIBEDOX para el tratamiento de la anemia perniciosa y otras macrocitemias.



En frasquitos de 5 cm.³

Después de efectuar la mezcla, cada cm.³ contiene:

Clorhidrato de tiamina	10 mg.
Vitamina B_{12}	60 mcg.
Extracto hepático inyectable	c. s.

(potencia de 10 mcg. de vitamina B_{12} por cm.³)

HIBEDOX
EN EL UNIVIAL*

(Extracto hepático inyectable, con vitaminas B_1 y B_{12}, Abbott)

*T.M. Univial Corp.

Para inyección intramuscular, exclusivamente.

ABBOTT LABORATORIES PUERTO RICO, INC.
Barrio Obrero Station • Santurce

BOLETIN

DE LA ASOCIACION MEDICA DE PUERTO RICO

VOL. 49 MAYO, 1957 NO. 5

LA ESQUISTOSOMIASIS AGUDA DE MANSON.

I — EL CUADRO CLINICO*

R. S. DIAZ-RIVERA, M.D.
F. RAMOS-MORALES, M.D.
M. R. GARCIA-PALMIERI, M.D.
y
O. GONZÁLEZ, M.D.

Los estudios sobre la esquistosomiasis de carácter agudo se han avivado ante la aparición de un número de casos en el Lejano Oriente, ocurridos entre las tropas norteamericanas durante la Segunda Guerra Mundial. Las observaciones clínicas manifestaban a las claras la morbidad sumamente acentuada que el personal militar descubrió en Leyte, debida a infecciones agudas causadas por el **S. japonicum.**[1,2]

La fase aguda de la esquistosomiasis de Manson la han estudiado, entre otros, Pons de Puerto Rico, en doce casos;[3,4] Girges de Egipto, en nueve;[5] Pifano y Mayer de Venezuela, en tres casos;[6] Ritchken, y Ritchken y Gelfand del Africa Central, en dos;[7,8] Lawton entre las tropas australianas destacadas en Egipto.[9]

Ya que no se han hecho observaciones del aspecto epidémico de la esquistosomiasis de Manson entre sujetos que no han sido expuestos a ella previamente; ya que esta infección puede compararse con la de **S. japonicum** y ya que se cuenta con información impresa limitada sobre la materia, nos parece propio y conveniente el dar a conocer doce casos que se han estudiado en Puerto Rico en el transcurso de los últimos seis años. Aquí se procura correlacionar las manifestaciones patológicas, inmunológicas y clínicas desde el inicio de la enfermedad.

---

* Del Departamento de Medicina y Pediatría de la Escuela de Medicina de la Universidad de Puerto Rico y el Hospital Municipal de la Capital, San Juan, Puerto Rico.

Parte de los fondos invertidos en este estudio pertenecían a la Concesión No. DA-49-007-MD-493 del Despacho del Cirujano General del Ejército de los Estados Unidos, Washington, D.C.

RESULTADOS

Todos los pacientes eran varones: diez blancos y dos mulatos. el más joven tenía ocho años y el mayor 16, siendo 12.8 años el promedio de edad. La infección fué secuela de inmersiones efectuadas a media mañana o por la tarde, a plena luz del día, en ríos sumamente contaminados, durante la primavera, el verano y principios del otoño. El período de incubación, esto es, el tiempo transcurrido entre la exposición al contagio y el comienzo de los síntomas, fluctuó entre 21 y 42 días, siendo su promedio 28.5 días. La etapa del padecimiento, anterior a la hospitalización, cubrió de 4 a 34 días, arrojando un promedio de 15. Así pues, el estudio clínico se inició dentro de los primeros 32 a 62 días, después de la infestación por el parásito (Cuadro 1).

CUADRO 1

CORRELACION ENTRE EL NUMERO DE EXPOSICIONES, LAS MANIFESTACIONES CUTANEAS, EL PERIODO DE INCUBACION Y LA DURACION DE LA FIEBRE

Caso	Número de Exposiciones	Manifestaciones Cutáneas Tempraneras	Período de Incubación (días)	Duración de la fiebre (días)
1	1	No	28	63
2	1 (evanescente)	Sí	28	24
3	3	No	30	30
4	1	No	28	21
5	16 (consecutivas)	No	28	74
6	25 (consecutivas)	No	26	29
7	24 (consecutivas)	No	27	23
8	24 (consecutivas)	No	26	38
9	24 (consecutivas)	No	26	38
10	Varias	Sí	42	17
11	1	Sí	30	26
12	1	Sí	21	33
			Promedio 28	Promedio 35

Para hacer el diagnóstico se trazó la pauta siguiente: (1) recopilación en la historia de los primeros baños en el agua contaminada; (2) anotación de los síntomas y otros signos compatible con el cuadro clínico de la enfermedad; (3) comprobación por el laboratorio clínico, incluyendo la presencia de huevecillos vivos del **S. mansoni** en el escremento o en la mucosa rectal o en ambos y (4) preparación de biopsias demostrando las primeras lesiones hepáticas, acompañadas de los huevecillos correspondientes. Después

de un estudio minucioso hecho por el laboratorio se eliminaron todas las otras enfermedades infecciosas o febriles cuyo cuadro clínico fuese similar al de ésta.

En seis ocasiones el ataque se tomó por tifoidea. En otras. incluyendo los casos 6, 7, 8 y 9 —todos hermanos— que se sabía a ciencia cierta se habían bañado en el mismo río contaminado, se sospechó, desde el principio, que se trataba de esquistosomiasis. En dos oportunidades se pensó de momento en una bronconeumonía, hasta que se notó una eosinofilia marcada, síntoma éste que en cada infección parasítica se convirtió en el factor indicante decisivo.

Los baños en los ríos contaminados solían durar diariamente, desde unos minutos hasta varias horas, por tanto como unos 25 días consecutivos. Las manifestaciones cutáneas que a veces surgían de inmediato, consistían en un picor leve, seguido de urticaria, condición que se observó en cuatro de los sujetos y que solo duró de diez a 120 minutos. La tos aparecía al iniciarse el cuadro clínico; pero nunca se notó durante el período de incubación.

El ataque primordial se caracterizaba por lo inesperado y violento, por la intensidad de los escalofríos y de la fiebre, por diaforesis profusa, punzadas y dolores generalizados por todo el cuerpo, dolor de cabeza, anorexia, diarrea copiosa, tos seca y pérdida rápida de peso. En la historia clínica de seis enfermos se asentaron signos retrasados de alergia, tales como hinchazón transitoria de los párpados y de la cara en cuatro de ellos; urticaria en uno y púrpura en otro.

Cuando se les vió por vez primera, todos los pacientes estaban aguda y severamente enfermos. Seis de ellos presentaban una desnutrición moderada. Sufrían de fiebre interminente o remitente que subía todas las tardes a 105ºF. Al anochecer, la temperatura cedía o se normalizaba. A la defervescencia la acompañaba una diaforesis profusa, seguida de postración marcada. Al período febril inicial que se extendía entre 6 y 43 días, le segúan remisiones que fluctuaban entre uno y ocho días, las cuales se alternaban con otras más bajas e irregulares que duraban de uno a siete días. En ocho casos que no recibieron tratamiento, la fiebre cedió entre los 17 y 74 días, esto es, 38 en promedio. Las medicinas no abreviaron la fase aguda; pues la fiebre persistió entre 29 y 42 días o sea, un promedio de 39. La fiebre, invariablemente, cedía por lisis, bien fuese ésta espontánea o provocada por medicación. Después de administrar Fuadín (Stibophen), subsistía entre 10 y 25 días, con un promedio de 18.

En nueve de los infectados hubo náuseas y vómitos que duraron de 7 a 14 días. Siempre hubo diarrea. Las deposiciones eran acuosas, de color marrón con moco; aunque en tres casos lo fue-

ron sanguinolentas. Con la diarrea se presentaron dolores abdominales y difusos y en nueve casos hubo tenesmo, por lo cual se podía confundir con una disentería de origen baciiar. Esta condición duró de uno a siete días en cuatro casos; de 10 a 15 en cinco, y persistió por 22, 23 y 85 días en tres. En el caso primero la diarrea alternaba con evacuaciones blandas, por períodos que solían durar días y hasta meses. En el cuarto paciente, cedió a los 59 días de la contaminación y reapareció varios meses después por no haberse usado el Fuadín (Stibophen) como es debido.

Al iniciarse el mal, todos padecieron ataques de tos seca que oscilaban entre benignos y moderados; aunque durante el período de incubación ninguno presentó síntomas de carácter pulmonar. Al principio dos de ellos mostraron cierta tendencia a una bronconeumonía y aunque lo descubierto en los pulmones desapareció en el transcurso de varias semanas, en cuatro de los pacientes se notaron toques persistentes e intercurrentes de broncoespasmos.

No hubo fenómenos cerebrales ni meníngeos; aunque las dos primeras semanas de la enfermedad seis de los sujetos sufrieron de un dolor de cabeza frontal moderado y tres de embotamiento mental, dando con ello base para sostener la hipótesis de que se bregaba con casos de fiebre tifoidea. En once se registró una pérdida rápida en peso y en diez la anorexia era intermitente. La debilidad, la lasitud y los dolores generalizados por el cuerpo eran parte integrante y permanente del cuadro clínico. Dos sufrieron de artralgia; aunque sus coyunturas estaban normales.

Resultó impresionante el descubrir la concurrencia generalizada y persistente de nódulos linfáticos aumentados en tamaño. El grado de acrecentamiento era de ligero a moderado, estaban separados, eran insensibles y su consistencia elástica. En diez pacientes se podía palpar el bazo que al tacto se sentía blando e insensible (Cuadro 2).

En todos los pacientes el hígado estaba agrandado, blando y sensible. En seis de los sujetos se notó una retención anormal de bromosulfaleína en un máximo de 36 por ciento durante un período de 45 minutos, habiendo cuatro de ellos dado resultado normal a esta prueba. Todos sufrían hiperglobulinemia, hasta en un 6.25 gm. por 100 cm. de sangre, en la cual predominaba la globulina gamma. En tres casos se anotaron niveles de seralbúmina inferiores a 3 gm. por 100 cc de sangre. La prueba de floculación de cefalina dió positivo en once pacientes, la de turbiedad por acción del timol en ocho y el período de protrombina fué normal en once. Donde hubo anormalidad fué fácil corregirla administrando vitamina K parentéricamente. No hubo evidencia de ictericia ni en la clínica, ni en el laboratorio. El urobilinógeno urinario fué normal en dos casos y la fosfatasa alcalina en uno. En las historias clíni-

CUADRO 2
SINTOMAS Y SIGNOS

Fiebre	12	Anorexia	10
Escalofríos	12	Tenesmos	9
Diarrea	12	Náuseas	9
Dolores abdominales	12	Vómitos	9
Tos	12	Dolor de cabeza	7
Dolores en el cuerpo	12	Broncoespasmo	4
Debilidad	12	Tumefacción de los párpados	4
Diaforesis	12	Signos cutáneos tempraneros	4
Postración	12	Diarrea sanguinolenta	3
Linfadenopatía	12	Pereza mental	3
Hepatomegalia	12	Artralgia	2
Pérdida de peso	11	Brote cutáneo tardío	2
Esplenomegalia	10	Púrpura	1

cas de tres de los atacados se anotaron tres pruebas de Wassermann que dieron un resultado seudopositivo y, como consecuencia, de carácter transitorio.

En tres de los enfermos se hicieron biopsias utilizando la aguja exploradora de Vim y Silverman. La primera fué 68 días después de la infección y mostraba en los espacios portales infiltración eosinófila y linfocítica. Las que se hicieron a los 80 y 115 días, presentaban un sinnúmero de seudotubérculos con huevecillos de **S. Mansoni** en su centro, acompañados de infiltración eosinófila y linfocítica en la periferia. Pasados de 15 a 18 meses de la infestación y del tratamiento con Fuadín (Stibophen), todavía el hígado presentaba seudotubérculos rodeando los cascarones de huevecillos, con infiltración celular leve, y en un caso, aumento de fibrosis en la porta, convertido en una formación de seudolóbulos.

En el momento de su ingreso los leucocitos oscilaron entre 8,500 y 18,600, con un 20 a un 70 por ciento de eosinófilos. El nivel de eosinófilos subió decididamente después de las primeras inyecciones intramusculares de Fuadín (Stibophen), concomitantes con otro agrandamiento transitorio del hígado en siete casos. Aunque la presencia de la eosinofilia era inestable —desde varias semanas hasta más de un año— la medicación no le hacía efecto.

Inicialmente la hemoglobina estaba por debajo de 10 gm. en uno y sobrepasaba los trece, en dos. Siempre ocurrió, que con posterioridad a la infección, especialmente en la octava y décimoquinta

semanas, se registró un descenso en los corpúsculos rojos y en la hemoglobina, al extremo de que ocho de los pacientes llegaron a desarrollar una anemia normocrómica franca. Un grado de sedimentación acelerada persistía y se notaba contínuamente. Lo único que se encontró en la médula ósea fué un aumento de eosinófilos.

Al examen con el sigmoidoscopio se vió que la mucosa del intestino bajo, y del recto, aparecía difusamente edematosa y roja con elevaciones de color amarillo, semejantes a cabezas de alfileres, hemorragias puntiformes y úlceras pequeñas, superficiales y bien delineadas. Estas primeras manifestaciones se parecían bastante al enantema que se ve en la fiebre escarlatina. Dichos cambios fueron desapareciendo paulatinamente durante la octava y décima semanas después de la infección, dejando una mucosa brillante y sutilmente granular.

Aunque alrededor del trigésimo octavo día y por lo general en el cuadragésimo, se encontraron huevecillos de **S. mansoni** en las deposiciones, los resultados de las biopsias rectales eran equívocas. Así pues, de la serie de biopsias rectales hechas en once pacientes, cinco resultaron positivas desde un principio; mientras que en seis, la positividad se tardó de una a seis semanas. Esto indica que en las fases iniciales de la esquistosomiasis de Manson, la medida más segura para establecer un diagnóstico rápido es el examen de las deyecciones.

CUADRO 3
RECAPITULACION DE LOS RESULTADOS DEL LABORATORIO

Pruebas Efectuadas	Número de Casos	Positivos
Huevecillos de *S. Mansoni*	12	12
Leucocitosis eosinófila	12	12
Aumento de la velocidad de sedimentación de eritrocitos	12	12
Floculación anormal de cefalina (Prueba de Hanger)	12	11
Turbiedad alta de timol	8	8
Globulinas séricas altas	12	12
Prueba anormal B S P	10	6
Albúmina sérica baja (menos de 3 gm.)	12	3
Serología seudopositiva	12	3
Aumento del tiempo de la protrombina	12	1

CASOS ILUSTRATIVOS

Caso No. 6, — G. A., muchacho puertorriqueño, blanco, de doce años de edad que se bañó 25 días consecutivos en un río infestado. A los 26 días de haberse expuesto a la infección inicial cayó con calofríos, fiebre, dolor de cabeza, un salpullido transitorio de índole urticarial, punzadas y dolores por todo el cuerpo, calambres abdominales dolorosos, diarrea acompañada de tenesmo, tos seca, anorexia, y una pérdida de peso de doce libras en catorce días. Ingresó a los 39 días de la infección y 13 después de haber enfermado.

El examen físico reveló un padecimiento agudo cebándose en un organismo patentemente desnutrido, con una temperatura de 100.6ºF., ochenta pulsaciones, 20 respiraciones por minuto y una presión arterial sistólica de 80 mm de Hg. y 60 diastólica. Fuera de una linfomatosis moderada, sibilancias en las regiones de ambos pulmones, un hígado blando, un bazo que se palpó dos centímetros más abajo de su límite costal, el examen físico no descubrió ningún síntoma patognomónico.

Los exámenes de laboratorio que se hicieron, desde la sexta semana hasta la vigésima primera, posterior a la infección, mostraban una hemoglobina de 9 a 11.2 gm.; de 6,600 a 28,000 leucocitos, de los cuales de 2,000 a 20,000 eran eosinófilos; las suero-globulinas sumamente elevadas y la albúmina normal; pruebas positivas de floculación de cefalina y colesterina hasta la semana décimoséptima; las de turbiedad del timol y la bromosulfaleína, el período normal de la protrombina y la velocidad de sedimentación aumentada. Los huevecillos del esquistosoma aparecieron en las deposiciones a los 40 días y en la mucosa rectal a los 41 (Cuadro 4). Los cultivos de sangre y de excreta, las reacciones de Widal, Weil-Felix y la de aglutinación de Brucella, dieron resultados negativos. A los 40 días después de haber estado expuesto el paciente a la infección, una prueba de Wassermann resultó seudopositiva; ya que transcurridas doce semanas de la infección resultó negativa. La prueba de Kahn fué siempre negativa. No se encontró el plasmodium de la malaria, ni ninguna amiba. El estudio radiológico puso de manifiesto un complejo primario tuberculoso ya cicatrizado. Una rectosigmoidoscopía efectuada el cuadragésimo primer día, dejó ver una mucosa granular edematosa, cubierta de hemorragias puntiformes, las cuales persistieron hasta el día sexagésimo tercero. A los 41 días una prueba cutánea con antígeno de cercaria fué positiva. La prueba cutánea con antígeno de parásitos adultos no dió positivo hasta el día cuadragésimo octavo.

La diarrea, la tos, la sibilancia pulmonar y la cefalalgia cedieron poco después del ingreso. La fiebre intermitente se abatió 55 días después de la infección y 29 de iniciado el ataque. A los 45

CUADRO 4

RESUMEN DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO CORRESPONDIENTES AL CASO NUMERO 6

Semanas posteriores a la primera exposición	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Hemoglobina (gm.)	11.2		9.7			10.3	9.0	9.0	9.0	9.7		9.0			10.4	10.3
Corpúsculos blancos (millares)	13.3	14.0	11.7	28	21.5	24.2	18.8	22.9	17.4	10.4		15.6			8.1	6.6
Eosinófilos (millares)	9.5	8.0	8.3	20	15.8	14.1	13.9	14.7	10.1	5.4		5.8			2.5	2.0
Albúmina sérica		3.0														
Globulina sérica		3.2														
Floculación de la cefalina (Hanger)	4+		3+		3+		4+		4+	3+	3+				0	0
Turbiedad del timol			9.0			10			7.6							
BSP (por ciento de retención en 45 minutos)			8													
Velocidad de sedimentación	38	37	38	32	34					32					26	
Huevecillos de esquistosoma en la excreta	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0		0			0	0
Biopsia rectal tras huevecillos de esquistosoma	+	+														
Fuadín (cc)		6	9	6	13	15	20	20	10							
Peso	69	72	73.5	76	79	82	85	81.5	84	85		88		90	94	

días se comenzó la administración en serie de 99 cc de Fuadín (Stibophen) en dosis intramusculares de 1.0 cc, 2.00 cc y 3 cc en días alternados, hasta completar ocho dosis y luego se continuó con 5 cc en días alternos hasta llegar a 15 dosis. Después de las primeras inyecciones el hígado se agrandó hasta 4 cm. más abajo del reborde costal. A su acrecentamiento lo acompañó un aumento en los eosinófilos. Los huevecillos del esquistosoma desaparecieron de las heces fecales a los 14 días de haberse comenzado la medicación, notándose una mejoría que trajo consigo más apetito y aumento en peso. El hígado y el bazo volvieron a su tamaño normal a las 21 semanas de la infección y a los 15 de tratamiento.

Siete meses después de la infestación el paciente estaba clínicamente bien y no pasaba huevecillos en la excreta. Quince meses después de la infección continuaba bien. La hemoglobina era 15 gm.; los corpúsculos blancos llegaban a 8,050 y los eosinófilos alcanzaban a 1951. Las pruebas cutáneas con antígeno de larva cercaria, parásitos adultos y huevecillos, dieron resultado positivo. La excreta carecía de huevecillos. A los dos años se hizo un examen confirmante que puso de manifiesto en la excreta y en la mucosa rectal, la presencia de huevecillos activos de **S. mansoni.**

Caso No. 7. — A. A., muchacho blanco, puertorriqueño de diez años de edad que se bañó por espacio de 24 días consecutivos en un río sumamente contaminado con **S. mansoni.**

Pasados 27 días del primer baño, este joven desarrolló súbitamente escalofríos, fiebre, dolores de cabeza, punzadas y dolores generalizados por el cuerpo, tos seca, calambres abdominales dolorosos, diarrea acompañada de tenesmo, debilidad, anorexia y pérdida de nueve libras de peso en doce días. La persistencia de los síntomas exigía que se le hospitalizase, lo cual se hizo a los 39 días de haberse infectado. A su ingreso tenía una temperatura de 102º F., un pulso de 98, una respiración de 22 por minuto y una presión arterial sistólica de 110 mm. de Hg. y una diastólica de 70 mm. de Hg., muy desnutrido y enfermo. En los nódulos linfáticos, indoloros al tacto, se percibían agrandamientos delimitados y generalizados. El hígado que se extendía 2 cm. más abajo del reborde costal derecho, estaba blando e insensible. El bazo, blando e insensible también, se palpaba 1 cm. más abajo del reborde costal izquierdo.

Los análisis de laboratorio que se extendieron desde la sexta semana hasta la vigésima primera, revelaron la existencia de 8.7 a 11.2 gm. de hemoglobina; 9,100 a 19,300 leucocitos de los cuales 2,300 a 8,900 eran eosinófilos; aumentos notables en las globulinas séricas; pruebas positivas para la floculación de la cefalina hasta la décimoséptima semana; prueba positiva de turbidez del timol; retención ligera de bromosulfaleína en 45 minutos y un aumento

en el grado de sedimentación de los hematíes. Los huevecillos de esquistosoma se descubrieron en el primer examen de excreta, hecho a los 59 días después de la infección y en la mucosa rectal a los 77 (Cuadro 5). Los cultivos con excreta y sangre fueron negativos en cuanto a otros aspectos de patogenicidad. También fueron negativos los siguientes:— la Widal, la Weil-Felix, los de aglutinación de Brucella, los de sangre de Kahn y el período de protrombina. En pruebas repetidas no se encontraron ni parásitos de malaria, ni de amibas. A los 42 días dió resultado positivo una prueba cutánea hecha con antígeno del parásito adulto.

A los 41 días, las observaciones anotadas durante una rectosigmoidoscopía denotaron la presencia de un edema generalizado en la mucosa y numerosas hemorragias puntiformes. Las manifestaciones hemorrágicas desaparecieron espontáneamente el cuadragésimo cuarto día; pero el edema persistió hasta el sexagésimo. Hay que destacar el hecho de que la biopsia rectal no demostró huevecillos de esquistosoma hasta transcurridos 77 días.

Poco después de estar en el hospital, la diarrea y la tos desaparecieron por sí solas. La fiebre intermitente persistió hasta los cincuenta días posteriores a la infección y 23 de haber caído enfermo, con alzas pequeñas que se sucedieron hasta el sexagésimonono. A los 44 días se le comenzó a administrar una serie de Fuadín (Stibophen) de 99 cc utilizando la vía intramuscular, las dosis consistieron de 1.0, 2.0 y 3.0 cc al día, seguidos de 3.0 cc, en días alternados, hasta llegar a 6 dosis, para entonces aumentarlas a 5 cc, un día sí y otro no. Transcurridos los cinco primeros días se notó un aumento definido en el tamaño del hígado, conjuntamente con un alza en el número de eosinófilos. Se observó clínicamente una recuperación rápida. A la par que desaparecían de la excreta los huevecillos, el bazo y el hígado retornaban a su estado normal al terminar la semana vigésimaprimera.

A los siete meses de la infección primordial, las pruebas repetidas hechas en la excreta y las biopsias rectales no fallaron en el descubrimiento de huevecillos. El hígado se podía palpar a 1 cm, más abajo del límite costal; pero no así el bazo. Transcurridos quince meses de la infección, casi no se palpaba el hígado y la excreta no reveló huevecillos activos. La hemoglobina era de 11.6 gm. y habían 9,100 corpúsculos blancos con 1,250 eosinófilos por milímeto cúbico de sangre. Resultaron positivos los exámenes cutáneos para larvas cercarias, parásitos adultos y huevecillos, hechos con antígeno. A los dos años de haber adquirido la enfermedad, el paciente estaba bien clínicamente; pero seguía revelando en la excreta y en las biopsias rectales huevecillos activos de esquistosomiasis Mansoni.

CUADRO 5

RESUMEN DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO CORRESPONDIENTE AL CASO NUMERO 7

Semanas posteriores a la primera exposición	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Hemoglobina (gm.)	10.3		8.7			9.6	8.7	8.7	10.3	9.7		9.6			9.7	11.2	
Corpúsculos blancos (millares)	13.2	9.5	6.5	18.3	16.0	17.9	10.5	15.2	15	7.6		12.1			8.7	9.1	
Eosinófilos (millares)	7.7	5.3	2.3	8.7	5.4	8.9	6.2	7.4	6.4	4.1		4.5			2.8	2.9	
Albumina sérica		2.8															
Globulina sérica		3.4															
Floculación de la cefalina (Hanger)		4 +	3 +		3 +		4 +		4 +			3 +			0	0	
Turbiedad del timol		18.6							10.3								
BSP (por ciento de retención en 45 minutos)		6															
Velocidad de sedimentación	38				32					34					24		
Huevecillos de esquistosoma en la excreta	+	+	+	±	+	+	0	0	0	0		0			0	0	
Biopsia rectal tras huevecillos de esquistosoma	0		0	0	0	+	+										
Fuadín (cc)		6	9	6	13	15	20	20	10								
Peso	58		60		66	69.5	69.5	70	71.5	71		71.5			73	75	

Caso No. 8. — N. A., muchacho blanco, puertorriqueño de nueve años de edad que se expuso a la infección por una temporada de 24 días. A los 26 días de la primera inmersión desarrolló escalofríos, fiebre, sudor profuso, tos seca, malestar general pronunciado acompañado de punzadas y dolores por todo el cuerpo, náuseas, vómitos, calambres abdominales dolorosos, diarrea con tenesmo, anorexia y pérdida de peso.

Al ingresar en el Hospital de la Ciudad de San Juan 38 días después de la inmersión inicial y 12 de la enfermedad, tenía el aspecto de una persona muy enferma, con una temperatura de 102ºF., pulso de 100 y respiración de 26 por minuto. Mostraba una linfoadenopatía generalizada, un hígado blando e insensible que se extendía 2 cm. más abajo del reborde costal derecho y un bazo insensible y casi impalpable.

Las observaciones que se hicieron entre la sexta semana y la vigésima primera posterior a la infección, pusieron de manifiesto una hemoglobina de 8.7 a 10.2 gm.; de 6,800 a 18,800 leucocitos; de 900 a 12,400 eosinófilos; una hiperglobulinemia acompañada de hipoalbuminemia; significativas pruebas positivas de floculación de cefalina y colesterina que duraron por once semanas; retención de un 12% de bromosulfaleína por 45 minutos en la sexta semana y una razón de sedimentación acelerada. Los huevecillos del esquistosoma se vieron en el primer examen de excreta, a los 41 días. A los 66 días aparecieron en la mucosa rectal (Cuadro 6). resultaron negativos reiteradamente los urinálisis, los períodos de la protrombina y los cultivos de sangre y heces fecales. También fueron negativas las aglutinaciones hechas siguiendo los métodos Widal y Weil-Felix y la de Brucella. Tampoco se vió el plasmodium de la malaria, ni señales de amibas. La prueba de sangre de Kahn fué negativa. Radiografías del pecho revelaron una lesión tuberculosa primaria ya cicatrizada. La tuberculinización resultó positiva. A los 46 días, una prueba hecha con antígeno de larva cercaria, dió positivo; así como lo fué el cutáneo que se hizo a los 84, con antígeno del parásito adulto, por primera vez en este caso.

La rectosigmoidoscopía, efectuada pasados 41 días de la infección y 26 de iniciada la enfermedad, mostró un edema generalizado de la mucosa, con hemorragias puntiformes múltiples. En la biopsia rectal no se encontraron huevecillos del esquistosoma. Como a los 53 días, las alteraciones mucoides habían desaparecido y la mucosa asumió un aspecto granular. Los huevecillos no se vieron en la mucosa rectal hasta transcurridos los 66 días.

Ante la debilidad creciente del sujeto y la intensificación de los síntomas, a los 45 días de la infección y 19 de la enfermedad, se recurrió a la inyección diaria de Fuadín (Stibophen), por la vía intramuscular, en dosis de 1.0, 2.0 y 3.0 cc, continuando con 3.0

CUADRO 6

RESUMEN DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO CORRESPONDIENTE AL CASO NUMERO 8

Semanas posteriores a la primera exposición	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Hemoglobina (gm.)	9.5	1		9.2		10.2	9.0	8.7	9.0	10.2		9.0			9.7	9.7
Corpúsculos blancos (millares)	8.5	14.4	19.1	24.2	11.1	10.0	6.9	12.8	12	14.6		16			7.7	9.2
Eosinófilos (millares)	4.1	8.7	14.1	17.1	6.8	4.5	2.4	5.2	6.8	7.2		4			2.7	2.3
Albúmina sérica		5.0														
Globulina sérica		3.4														
Floculación de la cefalina (Hanger)		3+		3+		3+			3+	3+		3+			0	0
Turbiedad del timol		10.7				10			9.3							
BSP (por ciento de retención en 45 minutos)	6															
Velocidad de sedimentación	36															
Huevecillos de esquistosoma en la excreta	+	+	+	+	+	0	0	0	0	0		0			0	0
Biopsia rectal tras huevecillos de esquistosoma	0	0		+												
Fuadín (cc)		9.0	9.0	12	9	9	12	12	6							
Peso	54				59	61	60	61	61	61		61			63	64

cc en días alternados, hasta llegar a 78 cc. A los diez días del tratamiento, el tamaño del hígado había aumentado y el nivel de los esosinófilos había llegado a 15,168 por milímetro cúbico de sangre. La fiebre recurrente desapareció a los 19 días de medicación y se notó un gran aumento en el apetito, habiendo ganado seis libras de peso en cinco semanas. A los 23 de aplicarse el Fuadín, ya no se veían huevecillos de esquistosoma en las heces fecales. Poco a poco el hígado y el bazo disminuyeron en tamaño y a la vigésima semana eran impalpables.

Siete meses después de la infestación, el hígado y el bazo habían recuperado su tamaño normal; en la excreta aparecían, alguna que otra vez, huevecillos del S. **mansoni** y en la biopsia rectal se encontró un seudotubérculo con un huevecillo vivo.

Transcurridos quince meses de la infección, era imposible palpar el hígado y el bazo, los huevecillos habían desaparecido de la excreta, la hemoglobina era de 9.8 gm., se contaban 5,900 corpúsculos blancos y habían 1,154 eosinófilos por milímetro cúbico de sangre. Resultaron positivas las pruebas que se hicieron con antígenos de la cercaria, parásitos adultos y huevecillos. Un examen comprobador efectuado a los dos años nos dice que el paciente goza de buena salud; más sin embargo, se encontraron huevecillos activos de S. mansoni en la excreta y en la mucosa rectal.

COMENTARIOS

El término esquistosomiasis aguda sirve para denominar la fase febril y autolimitada que en ciertos casos sigue al baño en aguas sumamente contaminadas. Aunque el cuadro clínico varía en lo que se refiere a la severidad del ataque, todo tiende a demostrar que su aspecto más fulminante es bastante raro y que con frecuencia se le pasa por alto o se le confunde con otras enfermedades agudas de carácter febril y diarréico. Puede que esa variabilidad en la duración y en su rigor, ejerzan su influencia y dificulten su diagnóstico clínico. Su predominio, su distribución geográfica extensa y la severidad le dan preeminencia al hecho de que se procure reconocer a la mayor brevedad, para someter al paciente a un tratamiento rápido.

El cuadro clínico completo de la esquistosomiasis Mansoni se nota más entre aquellos que no habiendo estado expuestos previamente a la infección, la adquieren en grado superlativo al exponerse a ella por primera vez o durante exposiciones consecutivas. Esta ocurre entre los que visitan las regiones endémicas o en los niños que residen en ellas y que se han escapado de adquirirla en su infancia. Es muy corriente entre los jovenzuelos que suelen evadir la vigilancia paternal para gustar del placer azaroso de la natación.

A pesar de que hay otros medios de adquirir la infección —el vadear un río o lavar ropa en cuerpos de aguas contaminadas— todo tiende a demostrar que las mujeres se libran de adquirirla, pues los ataques entre ellas son sumamente raros. Puede que posean una resistencia natural o que no acudan al médico durante la agudeza del ataque. Si semejante cuadro clínico puede darse entre personas ya infestadas que han desarrollado una inmunidad marcada, es asunto que queda por resolver.

Como la larva cercaria abandona el caracol debido al estímulo del fototropismo,[10] la irrupción del huésped tiene que suceder a plena luz solar. Puede ser que el peligro de riesgo no sobrepase de algunos segundos. En otras comunicaciones[11] nos hemos ocupado de los factores de inmunidad, cantidad de la infección y susceptibilidad individual que son circunstancias capaces de ejercer influencia en la severidad de los ataques.

En contradicción a la creencia general, las manifestaciones cutáneas inmediatas no se ven con frecuencia entre los enfermos que no han tenido la infección antes. Hay que darle énfasis al hecho de que la presencia de picazón y urticaria, inmediatamente después de haber estado en contacto con aguas contaminadas, en una región donde exista como endemia, es un indicante muy marcado de reinfección. Entre los que adquieren la enfermedad por primera vez, solo una minoría exigua tendrá manifestaciones cutáneas precursoras; pero su ausencia o falta no elimina la posibilidad de una irrupción masiva.

Contradice a otros informes el hecho de que el período de incubación era decididamente asintomático y de duración variable. Según otras publicaciones parece como que el período prodromal se funde con el comienzo de la enfermedad.[4] En nuestra serie de casos, el inicio del ataque se caracterizó por lo súbito y por el predominio de síntomas constitucionales equívocos, indistinguibles de los de otras enfermedades infecciosas de carácter agudo.

Se carece de una explicación adecuada para la gran variabilidad en la incidencia y para el grado de aspereza de las manifestaciones cutáneas tardías. Aunque hay tratadistas[4,5] que infieren que dichos síntomas son característicos de la enfermedad, otros[6] señalan que la urticaria y la hinchazón de los párpados y de la cara suelen ser relativamente benignos y raros en presentarse. Es posible que este fenómeno se deba a diferencias en cuanto al volumen de la infección y al grado de hipersensibilidad. Aunque se considera que la púrpura no es cosa frecuente, se le observó en un caso ya publicado[6] y en otro de esta serie de sujetos. A la urticaria, tumefacción de los párpados y de la cara y a la púrpura se les atribuye origen alérgico. La explicación de estos fenómenos se puede achacar a un aumento de fragilidad capilar.

La fiebre, el síntoma sobresaliente de la fase aguda y de la enfermedad, era autolimitada, de duración variable (de 17 a 74 días) y siempre se abatía por lisis. Hay que advertir que en aquellos sujetos en que la infección es poca, la fiebre no muy alta y escasa la duración de la toxicidad, puede muy bien que entorpezca el diagnóstico. A la defervescencia, bien sea ésta consecuencia del tratamiento o espontánea, le sigue mejoría progresiva. Es probable que este mejoramiento sea el jalón que marque el principio de la etapa relativamente latente caracterizada por una superposición contínua y progresiva de fibrosis.

El agrandamiento generalizado de los nódulos linfáticos que se observó en todos nuestros casos, es cosa a la cual no se le ha dado importancia antes. Disponemos de alguna evidencia para podérselo atribuir a una hiperplasia no específica de los nódulos linfáticos. Lo frecuente de la esplenomegalia no deja de ser un reto para el examinador; porque debido a la blandura del órgano, éste se puede escapar al tacto, aún cuando se extienda hasta 3 cm. más abajo del margen costal.

Con anterioridad a la décima semana posterior a la infección, la mucosa del sigmoides y el recto presentó todas las características de un edema difuso, eritema de un rojo intenso, muchas hemorragias petequiales, úlceras pequeñas y elevaciones puntiformes de color amarillo, presumiéndose la presencia de seudotubérculos esquistosomales. Para el observador hábil, aún faltándole una biopsia rectal positiva, el cuadro clínico le resulta patognomónico.

Las observaciones hechas en la excreta fueron positivas desde el trigésimo octavo día después de la infección; pero puede que haya habido huevecillos con anterioridad a dicha fecha. El porqué en las biopsias rectales no aparecían huevecillos ni seudotubérculos, aún habiéndolos en la excreta, es inexplicable. Aunque se depende de este proceso para hacer el diagnóstico en los casos de infección crónica y a la vez se le utiliza con frecuencia para determinar la curabilidad de la infección, parece como que en las facetas primarias de la enfermedad la oviposición está diseminada por toda la mucosa del colon y del recto y, hasta es posible, que se retarde en las válvulas rectales. Puede ser que una biopsia pequeña, extraída de una porción de la mucosa rectal, no muestre el total de alteraciones patológicas que puedan ocurrir en todo lo largo de la mucosa del intestino grueso.

Lo prematuro de la leucocitosis eosinófila está revestido de gran valor, precisamente por el papel que juega en el diagnóstico diferencial. Esta se convierte en el primer indicio de que se lidia con una infección parasitaria, dejando ver la imposibilidad de que se trata de fiebre tifoidea o disentería bacilar. Los niveles rela-

tivos o absolutos de eosinófilos son variables. Sus aumentos marcados, los cuales concurren con un agrandamiento del hígado, provocado por el comienzo de la medicación con Fuadín (Stibophen) y su invariabilidad al intensificarse la fiebre, son materia propicia para especular.

Por ahora no hay explicación para el descenso progresivo de la hemoglobina, el cual alcanza su mínimo en el período comprendido entre la octava y décimaquinta semana después de la infección. Lo probable es que la utilización de los corpúsculos rojos como alimento de los parásitos adultos; la pérdida de sangre en sí debida a expulsión de huevecillos y a erosiones en el recto o el intestino; la disminución de la absorción intestinal y la presencia frecuente de la hipoalimentación puede que ejerzan su influencia en la patogenicidad de la anemia que se ve en la esquistosomiasis de Manson.

Las manifestaciones pulmonares aparecieron al comenzar el ataque. En este caso hay que destacar el hecho de que invariablemente faltaron en el período de incubación, esto es, en la fase de irrupción y migración que marca la transformación de la larva cercaria en los pulmones. El papel que desempeñan mutuamente huésped y parásito en dicho período, no está claro. Más sin embargo, después del inicio de la enfermedad, los hallazgos pulmonares consistentes en broncoespasmos y bronconeumonía, en muchas ocasiones respaldados por radiografías semejantes a las de las infiltraciones eosinófilas, se observaron con frecuencia en las fases agudas.[12]

Queda por estimar e interpretar la utilidad y el valor de las reacciones cutáneas, cuando se aplican los antígenos esquistosómicos conocidos. La reacción al antígeno de la cercaria se utiliza a modo de cedazo, para elegir los pacientes que conviene someter a otros procedimientos de diagnóstico, así como para confirmar la presencia de la afección; pero no se prestan para determinar su rigor. En estos casos, la positividad del antígeno de la cercaria se advertía antes de la sexta semana de la infección. Es preciso continuar las investigaciones para llegar al convencimiento del valor real que tienen las reacciones del antígeno del parásito adulto y de los huevecillos en lo que concierne al pronóstico y diagnóstico de la enfermedad.[13]

Precisa establecer el diagnóstico diferencial entre la fase aguda de la esquistosomiasis y otras enfermedades de carácter febril. El campo de diagnóstico se presenta restringido por el historial clínico, en el cual consta que el enfermo ha estado recientemente en contacto con agua contaminada y que además, está afectado por una leucocitosis eosinofílica.

Desde el punto de vista clínico, todo tiene trazas de una fiebre

de carácter entérico. La salmonelosis sólo puede eliminarse cuando resulten negativos los cultivos que se hagan con la excreta y la sangre y los ensayos serológicos de rigor. Siguiendo los cánones establecidos, se hace fácil eliminar la amibiasis y la triquinosis. En aquellas comarcas donde la esquistosomiasis es endémica se debe evitar el confudirla con cualesquiera de las fiebres de origen entérico, ya que los pacientes que sufren esquistosomiasis, aguda o crónica, son susceptibles a otras enfermedades febriles.

RESUMEN

El análisis del material que se ofrece en esta comunicación nos presenta a la esquistosomiasis aguda como la fase febril autolimitante que surge como secuela de haberse estado, una o varias veces consecutivas, expuesto a la irrupción de la cercaria de la **S. mansoni.** Dicho aspecto se caracteriza por un período de incubación variable desprovisto de síntomas; por manifestaciones cutáneas precoces infrecuentes y variables; por un comienzo violento repleto de síntomas constitucionales muy acentuados y difíciles de distinguir de los que suelen observarse en la fiebre tifoidea; acompañados de otros síntomas y signos sugestivos de un estado de hipersensibilidad, en el cual predomina una disfunción gastrointestinal, hepática y pulmonar.

BIBLIOGRAFIA

1. Faust, E. C., Wright, W. H., McMullen, D. B. and Hunter, G. W.: The Diagnosis of Schistosomiasis Japonica. I The Symptoms, Signs and Physical Findings Characteristic of Schistosomiasis Japonica at Different Stages in the Development of the Disease, Am. J. Trop. Med. **26**: 87, 1946.

2. Billings, F. T., Winkerwerder, W. J. and Hunninen, A. V.: Studies on Acute Schistosomiasis Japonica in the Phillippine Islands. I A Clinical Study of Three Hundred and Thirty Seven Cases with a Preliminary Report on the Result of Treatment with Fuadin in Hundred and Ten Cases, Bull. Johns Hopkins Hosp. **78**: 21, 1946.

3. Pons, J. A. and Hoffman, W. A.: Febrile Phenomena in Schistosomiasis Mansoni with Illustrative Cases, Puerto Rico J. Pub. Health and Trop. Med. **9**: 1, 1933.

4. Pons, J. A.: Studies on Schistosomiasis Mansoni in Puerto Rico V Clinical Aspects of Schistosomiasis Mansoni in Puerto Rico, Puerto Rico J. Pub. Health and Trop. Med. **13**: 171, 1937.

5. Girges, R.: Schistosomiasis, London, John Bale, Sons and Danielsson, Ltd., 1934.

6. Pifano, F. and Mayer, M.: Sobre el Comportamiento de la Reacción de Fairley en los Estudios Clínicos de la Schistosomiasis Mansoni, Rev. San y Asist. Social **7**: 379, 1942.

7. Ritchken, J.: Bilharzial Fever, Central African J. Med. **1**: 37, 1955.

8. Ritchken, J. and Gelfand, M.: Katayama Disease, Early Toxaemic Stage of Bilharziasis, British Med. J., **1**:1419, 1954.

9. Lawton, F. B.: Schistosomiasis Mansoni: Early Clinical Features of the Disease, Commonwealth of Australia, Department of Defense, 1917.

10. Faust, E. C. and Hoffman, W. A.: Studies on Schistosomiasis Mansoni in Puerto Rico III The Extramamalian Phases of the Life Cycle, Puerto Rico J. Pub. Health and Trop. Med. **10**: 1, 1934.

11. Díaz-Rivera, R. S., Ramos-Morales, F., Koppisch, E., García-Palmieri, M. R., Cintrón-Rivera, A.A., Marchand, E. J., González, O. and Torregrosa, M. V.: Acute Manson's Schistosomiasis, Am. J. Med. **21**: 918, 1956.

12. Díaz-Rivera, R. S., Ramos-Morales, F., and Cintrón-Rivera, A. A.: Infiltrative Eosinophilia, Arch. Int. Med. **94**: 102, 1954.

13. Oliver-González, J. and Pérez-Santiago, E.: Intradermal Reaction to Schistosome and Filaria Antigens Before and After Treatment of the Parasitic Infections, Amer. Jour. Trop. Med. and Hyg. **2**: 79, 1953.

LA ESQUISTOSOMIASIS AGUDA DE MANSON.

II. EL TRATAMIENTO*

R. S. DIAZ-RIVERA, M.D.
M. R. GARCIA-PALMIERI, M.D.
F. RAMOS-MORALES, M.D.
y
E. J. MARCHAND, M.D.

En la esquistosomiasis de Manson, sus manifestaciones clínicas protéicas y su tendencia invariable a caer en la cronicidad, dificultan la evaluación de la efectividad de su terapeutismo. A eso se debe que un repaso de la información publicada, no revela la existencia de drogas específicas para su tratamiento. No se sabe de ninguna capaz de contrarrestar los daños que causa. Pasado el momento de la madurez y la oviposición, bien pueden los tejidos sufrir alteraciones progresivas que en algunos casos son irrevocables. Esto demuestra que el diagnóstico temprano de la dolencia es el factor predominante para alcanzar el éxito en su manipulación. El contacto directo de los huevecillos o de los parásitos adultos o de ambos con los tejidos del enfermo, provocan alteraciones patológicas susceptibles a un tratamiento adecuado que se administre en las primeras facetas de la enfermedad. Hay casos en que la única defensa efectiva con que cuenta el cuerpo, reside precisamente en su propia constitución. Tal parece como que el propósito primordial de un terapeutismo tempranero estriba en detener la oviposición, destruyendo la hembra adulta del parásito para así evitar que se aumenten las lesiones patológicas. La experiencia de otros tratadistas y la nuestra nos faculta a recomendar gran cautela en el uso de la mayor parte de los agentes terapéuticos que se están utilizando en la actualidad.

En el 1851, inmediatamente después del descubrimiento del agente causante,[1] fracasó todo lo que se hizo en el aspecto curativo. No es hasta el 1913[2] que la literatura médica nos comienza a hablar de los resultados favorables que se obtienen con clorhidrato de emetina. Los primeros informes, tan alentadores como eran[3] no tardaron en ser contrarrestados por la aparición de los efectos colaterales de la droga, entre los cuales están incluídos la miocarditis tóxica y la neuritis periférica.

---

* Del Departamento de Medicina de la Escuela de Medicina de la Universidad de Puerto Rico y el Hospital de la Capital, San Juan, Puerto Rico.

Para este trabajo el despacho del Cirujano General del Ejército, Washington, D. C. contribuyó con fondos de la Subvención Núm. DA-49-007-MD-493.

Cuando en el 1917 se introdujo el tratamiento con tartarato potásico antimónico, esto es, tártaro emético[2] con resultados efectivos tanto en la esquistosomiasis de Manson como en el hematobio, vino por resultado el que se ensayase con otros compuestos de antimonio, provocando el descubrimiento de la mayor parte de los medicamentos antiesquistosomiásicos que conocemos. Hay que poner de manifiesto que el tártaro emético se considera como el agente antiesquistosomiásico más eficaz.[1] Sin embargo, su uso se ha restringido y sólo se recurre a él en las condiciones más favorables; porque tiene sus desventajas de carácter tóxico — provocador de náuseas, vómitos, mareos, dolores epigástricos, diarrea, artralgia y tos, su inconveniente para administrarlo (hay que hacerlo intravenosamente), corriéndose el riesgo de provocar flebitis y por su inestabilidad química cuando se encuentra en solución. Además, la muerte repentina causada por la inyección intravenosa de tártaro emético está lejos de ser una rareza, pues se registran unas 0.5 del uno por ciento, en una serie de mil casos.

Hacia el 1929 comenzaron a aparecer en las revistas profesionales informes[7] sobre el uso de disulfanato de antimonio-pirocatequina-disulfonato de sodio, Fuadín (Stibophen) para el tratamiento de infecciones de **S. mansoni** y **S. haematobium.** Cuando se propagó su administración, se escribieron un número de trabajos que vieron la luz pública en las revistas médicas, cuyo propósito fué apreciar la eficacia de la droga.[8,9,10,11,12]

Se ha probado que dicho medicamento es menos tóxico y químicamente más estable que el tártaro emético, pudiéndosele administrar intramuscularmente, ya que no produce irritación local y cuando lo hace, resulta leve. La práctica se ha encargado de demostrar que la dosis recomendada por los primeros en aplicarlo, esto es, de 40 a 50 cc, repartidos entre nueve o diez inyecciones intramusculares, no es suficiente para atacar con éxito la enfermedad[13].

Se dispone de poca información en cuanto al efecto que produce este medicamento en las primeras facetas de la esquistosomiasis de Manson.[14,16]. Esto se le puede achacar al hecho de que son muy limitados los estudios que hay sobre su aspecto agudo.[14,15,16,17,18]

Nuestro informe trata de la acción y de los efectos provocados por las distintas dosis de Fuadín (Stibophen), aplicadas durante la fase aguda de la enfermedad. Abarca también las observaciones hechas en doce casos, por períodos que fluctúan entre uno y siete años. Al proyectarlo, se hicieron esfuerzos para sopesar los efectos terapéuticos de la droga a la luz de la correlación entre los síntomas clínicos y las lesiones patológicas que pudieran sobrevenir.

RESULTADOS

El diagnóstico de esquistosomiasis de Manson descansó sobre la historia de una o varias inmersiones consecutivas en ríos infectados, verificadas por doce mozalbetes saludables que vivían en la comarca metropolitana de San Juan, que no habían estado expuestos a infecciones previas. Fué factible fijar la fecha inicial de cada infección.

El diagnóstico se confirmó durante la primera semana de hospitalización, mediante la presencia de los huevecillos de **S. mansoni** en las deposiciones de ocho casos y en especímenes de biopsias rectales en un sujeto, todo dentro de un período promedio de 45 días posteriores a la inmersión y de 16.4 días de iniciarse los síntomas. Hubo tres casos en que los huevecillos se encontraron en la excreta o en la biopsia rectal dentro de los 20 a los 35 días posteriores a la hospitalización, esto es, un promedio de 67 después de la irrupción del parásito y 39 del comienzo de la enfermedad o sea un promedio de 67 días después de la infección y 39 de iniciarse el ataque.

El tratamiento se comenzó entre los 44 y 115 días después de la irrupción parasitaria —un promedio de 73.5— y 17 a 87 de iniciarse los síntomas o sea, un promedio de 46 días. Las primeras series de Fuadín (Stibophen) fluctuaban entre 40 y 100 cc. A ocho de los pacientes se les administró diariamente, por vía intramuscular, en cantidades de 1.5, 3.5 y 5.00 cc, seguidas de 5.0 cc en días alternados, hasta el monto de 40 a 100 cc; a dos, se le inyectó en dosis de 1.0, 2.0 y 3.0 cc, seguidas de 3.00 cc en días alternativos, hasta llegar a seis dosis, subiendo después hasta los 5 cc, en días alternos, hasta alcanzar un total de 99 cc. En los dos casos más jóvenes, el máximo de la dosis en días alternos, no traspasó de los 3.00 cc y el total administrado fué de 78 a 78.5 cc respectivamente. Cuatro enfermos se sometieron a un terapeutismo de 40 a 60 cc de la droga.

En nueve casos se comenzó el tratamiento después de desaparecer la fiebre; en los otros tres, el Fuadín (Stibophen) no alteró para nada su duración. En un caso afebril, después de iniciado el tratamiento y en el transcurso de 7 a 19 días, se registraron alzas de temperatura. En las primeras etapas del tratamiento aparecieron con frecuencia estados febriles transitorios. La diarrea, en diez de los pacientes, desapareció antes del terapeutismo, acusando un promedio de 25.5 días. En dos casos se desvaneció al primero y al décimosegundo día.

La mayoría de los pacientes, pasadas de dos a siete semanas de principiado el método terapéutico, sentían tal alivio que se notaba la desaparición rápida de su debilidad y lasitud y una ga-

nancia de 2 a 13.5 libras —promedio 7.5— en peso. Hubo un caso, con anterioridad a la administración de la droga, en que el tamaño del hígado aparecía normal; en seis ya no se le palpaba a las 27 semanas; mientras que en cinco, la hepatomegalia persistió aún pasado el tratamiento. Hay que hacer resaltar el hecho de que en siete casos surgió, con posterioridad al comienzo del método curativo, una hipertrofia transitoria del hígado con acrecentamiento concomitante de la eosinofilia periférica.

El efecto de la droga sobre la hipereosinofilia invariable y persistente, se observó con cuidado en ocho de los enfermos. En cuatro de ellos, se mantuvo inalterable por un período de tres a catorce semanas; en tres pacientes, se observaron reducciones entre pequeñas y moderadas y en un solo sujeto se consiguió un nivel normal. Hubo un caso en que, a pesar de haberse recurrido a la droga con presteza, la hipereosinofilia perduró por más de un año. En otros tres que caían entre la sexta y vigésima primera semanas después de la inmersión, el terapeutismo no consiguió alterar la razón o grado de sedimentación acelerada.

De la primera a la séptima semana después de comenzar el procedimiento terapéutico, se observaron detenidamente cinco pacientes y no se vió alteración cuantitativa alguna en las pruebas de las globulinas séricas. Cuando antes del tratamiento se recurrió a las electroforesis, las observaciones acusaban un aumento persistente en la fracción gamma, la cual, transcurridas veintiuna semanas, disminuyó notablemente. En seis pacientes en quienes se inició el tratamiento entre la séptima y décimaoctava semana después de la irrupción del parásito, la prueba de floculación de cefalina y colesterol (Hanger) resultó normal, allá entre las 19 y 21 semanas. Hay que tener presente que cuatro de estos casos dejaron pasar ocho semanas después del tratamiento —consistente en un promedio total de 88.6 cc — antes de dar un resultado negativo a la prueba de floculación de la cefalina. Entre los que recibieron la curación —un promedio total de 69 cc— dentro de los 45 días posteriores a la irrupción del parásito, dicha prueba se mantuvo inalterable por un período que cubría las primeras semanas, esto es, desde la segunda a la séptima.

Después de haberse terminado una serie inicial de inyecciones con un monto de 40 cc se encontraron huevecillos vivos en las heces fecales y en la mucosa rectal de dos casos. Cosa idéntica se dió en un paciente que había recibido un total de 90 cc de Fuadín (Stibophen). De los otros seis enfermos, los huevecillos vivos de S. mansoni desaparecieron de la excreta o de la mucosa rectal o de ambas, entre los 14 y 33 días en dos casos que recibieron 78 cc de la droga; entre 14 y 33 días en dos atacados a quienes se les

inyectó 99cc y de 13 a 22 días, a los dos a quienes se les administró 100 cc del medicamento.

Así pues, el resultado inmediato que se obtuvo administrando series mayores de 75 cc fué el paralizar la oviposición. Hay indicios como que muchos de los huevecillos puestos en la mucosa rectal fueron destruídos con rapidez y, como consecuencia, sobrevino un alto en los efectos mecánicos y alérgicos circunscritos que dichos huevecillos suelen producir. Más sin embargo, aún durante la paralización de la puesta de huevecillos, no se alteraron las manifestaciones clínicas producidas por la hipersensibilidad extrema. El mejor ejemplo de esta aseveración se tiene en la variabilidad que se notó en el período febril y en la eosinofilia entre aquellos afectados que se sometieron a medicación en fechas distintas y a quienes se les administró cantidades variadas de la medicina.

Hay que destacar el hecho de que la administración de Fuadín (Stibophen) en series de 40 a 100 cc es capaz de impedir la oviposición de huevecillos por el lapso de un año. Este dato nos pone de manifiesto la importancia que tiene el prolongar lo más que se pueda el período para determinar el alcance de la curación. Todo parece indicar que la acción del medicamento, aún cuando se administre en grandes dosis, es más bien represiva que curativa.

En el grupo inicial de fracasos, 4 pacientes recibieron otra serie de inyecciones entre 40 y 60 cc de Fuadín, con posterioridad a haber transcurrido de 6 a 38 semanas del primer tratamiento. Siete meses después, uno de ellos no mostraba huevecillos ni en las deposiciones ni en la mucosa rectal; mientras que otros tres, ya pasados uno, dos y tres años, manifestaron signos de infección persistente. Los seis pacientes que pueden clasificarse como éxito terapéutico primordial, más tarde aparecieron con síntomas clínicos de una esquistosomiasis activa o con huevecillos vitales en la excreta o en los especímenes de biopsias rectales. Los descalabros terapéuticos primigenios no respondieron al segundo tratamiento; aunque a uno de los susodichos pacientes se le llegó a administrar hasta 240 cc del remedio (Caso No. 4).

Del análisis de estos datos se desprende que la administración de Fuadín (Stibophen) por los métodos usados, en dosis que llegan hasta 100 cc, parece como que no cambia el curso de la infección. Tampoco puede mejorarse la perspectiva de cura instituyendo un tratamiento temprano con dosis recargada. Las cantidades más pequeñas —de 40 a 60 cc— aún administrándolas asiduamente, fracasan en el empeño de alterar el curso de la enfermedad. Se ve a las claras que de 40 a 100 cc del medicamento no es suficiente para matar al parásito adulto, paralizar la oviposición y restringir el desarrollo de lesiones patológicas. Habrá de tenerse muy presente que el comienzo de un terapeutismo anticipado nada hace

CUADRO 1: RESULTADOS DEL TERAPEUTISMO CON DISTINTAS DOSIS DE FUADIN (STIBOPHEN)

Caso	Edad	Día* del primer tratamiento	Cantidad (cc)	Primeros resultados	Duración de la fiebre (días)	Día* del Segundo tratamiento	Cantidad (cc)	Primeros resultados	Dilatación en resultados	Rastros	Evaluación clínica final
1	14	111	40	F.	63	161	40	S. (7 meses)	F. (3 años)	E. (5 años)	E. Clínicamente bien
2	15	112	40	F.	24	154	40	F. (5 meses)	F. (3 años)	E. (5.5 años)	E. Clínicamente bien
3	14	79	60	F.	30	—	—	F. (9 meses)	F. (1.5 años)	F. (3 años)	F. Clínicamente bien
4	13	70	60	F.	21	360	60	F. (1 año)	F. (1.5 años)	F. (2 años)	F. Hepatomegalia Esplenomegalia
5	16	115	60	F.	74	270	60	F. (9 meses)	F. (2 años)	F. (3 años)	F.** Hepatomegalia Esplenomegalia
6	12	45	99	E. (14 días)	29	—	—	E. (7 meses)	F. (1.5 años)	F. (2 años)	F. Clínicamente bien
7	10	44	99	E. (33 días)	23	—	—	E. (7 meses)	F. (1.5 años)	F. (2 años)	F. Clínicamente bien
8	9	45	78	E. (23 días)	38	—	—	E. (7 meses)	F. (1.5 años)	F. (2 años)	F. Clínicamente bien
9	8	45	78	E. (17 días)	38	—	—	F. (7 meses)	F. (1.5 años)	F. (2 años)	F. Clínicamente bien
10	16	104	90	F.	17	—	—	F. (147 días)	—	—	F. Clínicamente bien
11	14	58	100	E. (22 días)	26	—	—	E. (29 semanas)	—	—	F. Hepatomegalia
12	13	54	100	E. (13 días)	33	—	—	E. (28 semanas)	—	—	F. Hepatomegalia

* Días posteriores a la infección.

** A pesar de 60 cc de Fuadín (Stibophen) administrado por 21 meses y 180 cc dos años después de la infección.

E. Significa el éxito determinado por exámenes repetidos de la excreta y la biopsia rectal o de ambos, en busca de huevecillos vivos de *S. Mansoni* con resultados negativos.

F. Significa el fracaso a la luz de exámenes repetidos de excreta o de biopsia rectal en busca de huevecillos vivos de *S. Mansoni* con resultados positivos o por la aparición de síntomas clínicos de esquistosomiasis de Manson activa.

para alterar el curso de las lesiones patológicas del hígado que ordinariamente ocurren y cuya evidencia está palmaria, debido al progreso probable y persistente de las lesiones que sufre el órgano. La reversión espontánea de las funciones hepáticas, a la normalidad. según indican los ensayos de rigor, tiene otra explicación muy distinta[21] (Cuadro 1).

INFORMES DE LOS CASOS

Caso No. 4 — S. P., un puertorriqueño mulato de trece años de edad, quien ingresó en el Hospital de la Capital el 9 de agosto de 1952, declarando que 28 días después de haberse bañado por primera y única vez en un río infestado, se sintió con calofríos, fiebre intermitente, sudor copioso, cefalalgia, anorexia, desvanecimiento, debilidad general, tos seca, náuseas, vómitos, diarrea acuosa acompañada de tenesmo rectal y calambres abdominales acompañados de pérdida de peso. La persistencia e intensificación de los síntomas hizo imperativo su hospitalización, pasados los 34 días de haberse bañado y seis de estar enfermo.

El paciente estuvo postrado con una temperatura de 102°F., 100 pulsaciones y 20 respiraciones por minuto, conjuntamente con una presión arterial sistólica de 90 mm. de Hg. y 60 en la diastólica. Además presentaba síntomas de una linfoadenopatosis generalizada, el hígado susceptible al tacto y moderadamente agrandado, con bazo casi impalpable.

Los ensayos de laboratorio hechos desde la sexta hasta la décima semana posteriores a la infección, pusieron de manifiesto una hemoglobina de 10.8 a 12.4 gm.; de 4,700 a 14,700 leucocitos con un porcentaje de eosinófilos que fluctuaba entre 18 y 42; normalidad en cuanto a la cantidad de proteínas; pruebas de floculación cefalínica y colesterol dudosas; un grado de sedimentación acelerado y huevecillos de esquistosomas en las deposiciones (Cuadro 2). No se encontraron ni amibas, ni parásitos de malaria. Dieron resultados negativos los cultivos con sangre y excreta, las reacciones de Widal y Weil-Felix y las pruebas de aglutinación de brucellosis. Cayeron dentro de la normalidad las pruebas de Kahn, turbiedad del timol, bilirrubina sérica, colesterol de la sangre, la de la urea sanguínea. Nada fuera de lo corriente se vió en la radiografía del pecho. Una biopsia de un nódulo linfático cervical reveló una linfadenitis crónica, acompañada de una infiltración eosinofílica moderada.

A los 49 días de la infección, la fiebre desapareció espontáneamente; pero surgió de nuevo a los 57, con recurrencias que se prolongaron por sesenta días que subían la temperatura hasta 102.5°F.

CUADRO NO. 2: RECAPITULACION DE LOS EXAMENES DE LABORATORIO DEL CASO NO. 4

Semanas posteriores a la infección	5	6	7	8	9	10	11
Hemoglobina (gm.)		12.4	11.7		10.8	11.3	
Millares de corpúsculos blancos		7.8	13.4	14.7	12.2	4.7	
Eosinófilos (por ciento)		17	32	4.2	16	16	
Albúmina sérica		4.4				3.8	
Globulina sérica		2.9				2.9	
Floculación de la cefalina (Hanger)		0	2+				
Grado de sedimentación					25		
Huevecillos de esquistosoma en la excreta		0	0	0		+	+

Pasados 34 días de la infección, disminuyeron la tos y las náuseas y a los 39 la diarrea.

A los 70 días se inició una tanda de inyecciones de Fuadín por la vía intramuscular, en dosis diarias de 1.5, 3.0, 5.0 cc seguidas de 5 cc, en días alternados. El paciente respondió favorablemente desde el punto de vista clínico, descontando algunos episodios esporádicos de diarrea disenteriforme y malestar epigástrico que nada tenían que ver con el alimento ingerido.

A los once meses de la infección se le presentó al muchacho un período febril que duró seis días, caracterizado por deposiciones blandas y sanguinolentas, acompañadas de tenesmo rectal. A la sazón, el hígado se agrandó y se extendió unos tres centímetros más abajo del borde costal derecho, pudiéndose palpar el bazo dos centímetros más abajo del borde costal izquierdo. Ambos órganos estaban duros e insensibles. Las observaciones rectosigmoidoscopeas dejaron ver una mucosa eritematosa granular, cubierta de un sinnúmero de ulceraciones sanguinolentas pequeñas y superficiales. Una biopsia de la mucosa rectal estaba llena de un número respetable de huevecillos de S. **mansoni** vivos y muertos. Además, tenía 4,600,000 glóbulos rojos con 10 gm. de hemoglobina; y 7,100 leucocitos con un 12 por ciento de eosinófilos; así como un período normal en la protrombasa; un resultado normal en la prueba de bromosulfataleína y negativo en la de floculación cefalínica y colesterol. Los cultivos hechos con la sangre y la excreta dieron un resultado negativo. No se encontraron amibas en las deposiciones, ni en el material que se extrajo con el aspirador procedente de las úlceras que se encontraban en la mucosa rectal. Resultaron negativas las pruebas de Widal, fijación del complemento, Weil-Felix, brucela y las aglutinaciones por leptospiras. También cayeron den-

tro de lo normal las observaciones con enemas de bario y el estudio radiológico del pecho.

A las dos semanas de hospitalización se notó en el paciente una mejoría acentuada, debida a la desaparición de las úlceras de la membrana mucosa, a consecuencia del terapeutismo conservador a que se le sometió. Una serie de inyecciones intramusculares totalizando 60 cc de Fuadín (Stibophen) en cantidades de 1.5, 3.0 y 5.0 cc por día, seguidas de 5.0 cc en días alternados, se aplicó un año después de la infección, habiendo dado resultados clínicos halagüeños.

Al vigésimo primer mes después de la irrupción del parásito, el paciente se quejó de dolores epigástricos ligeros y su hígado-firme e insensible — se palpaba 2 cm. más abajo del margen costal derecho, a la vez que el bazo —también firme e insensible— se extendía 2 cm. más abajo del borde costal izquierdo. La mucosa rectal era granular y estaba repleta de huevecillos activos e inactivos del **S. mansoni.** Se le repitió la serie de 60 cc de Fuadín (Stibophen) siguiendo el método ya indicado. A los 25 meses de haberse bañado, presentaba un aspecto desnutrido, sin apetito y tanto el hígado como el bazo se podían palpar 2 cm. más abajo de los bordes costales respectivos. En ese momento, tenía 12.5 gm. de hemoglobina, 9,100 corpúsculos blancos con 891 eosinófilos por milímetro cúblico de sangre; la biopsia rectal y la excreta estaban llenas de huevecillos activos de **S. mansoni**; la retención de bromosulfataleína fué de 2% en el transcurso de 45 minutos; el período de la protrombina fué de 18.5 segundos (el testigo 13.5 segundos), la albúmina sérica fué de 4.4 gm. y la globulina 2.16 gm., siendo negativas las pruebas de fosfatasa alcalina (6.7 B. U.) y las pruebas de floculación de cefalina (Hanger). Otra serie de 120 cc de Fuadín (Stibophen) se comenzó siguiendo el régimen ya explicado. Este fracasó por completo; pues a los tres años de la infección se encontraron signos positivos e inequívocos de la enfermedad, en las deposiciones y en las biopsias rectales que se tomaron.

Caso No. 9 — E. A., muchacho blanco, puertorriqueño que ingresó en el Hospital de la Capital el 11 de agosto de 1953. Durante el examen manifestó que 26 días después de la primera de 24 sumersiones en un río sumamente infestado con **S. mansoni,** súbitamente sintió escalofríos, fiebre, dolor de cabeza, diaforesis profusa, tos seca, náuseas, vómitos, calambres abdominales dolorosos, diarrea acuosa acompañada de tenesmo rectal, anorexia, sobreviniendo una pérdida rápida en peso. La persistencia y adelantamiento de estos síntomas obligó a hospitalizarlo. Esto sucedió 57 días posteriores a la exposición inicial y a los 11 de presentarse los síntomas.

Al efectuarse el examen físico se notó la agudeza del ataque y el estado de deshidratación. La temperatura era de 103ºF., el pulso de 120 y 28 respiraciones por minuto. Si se echa a un lado una linfoadenopatía generalizada, un hígado sensible que se palpaba 2 cm. más abajo del margen costal, una esplenomegalia moderada y una sensibilidad general en la región abdominal, el resultado del examen físico se podía considerar como normal.

El laboratorio, de la sexta a la vigésima primera semana, reveló una hemoglobina de 9.5 a 11.6 gm.; de 6,800 a 18,800 leucocitos, conjuntamente con 900 a 12,400 eosinófilos; una hiperglobulinemia con su albúmina sérica cuantitivamente normal; pruebas significadas y positivas de floculación de cefalina y colesterol, hasta la décimo séptima semana; una anormalidad en la turbidez del timol hasta la semana décimo primera; una retención de bromosulfaleína de un 12% en el término de 45 minutos en la sexta semana; un grado acelerado de sedimentación de eritrocitos y huevecillos de **S. mansoni** en las deposiciones a los 41 días después de la irrupción del parásito (Cuadro 3).

Los cultivos con excreta y sangre, las pruebas serológicas —inclusive la de Widal, Weil-Felix, aglutinación de brucela y la Kahn— fueron negativas. Fueron normales el urinálisis y el tiempo de la protrombina. No se encontraron ni amibas, ni plasmodium de malaria. La prueba de tuberculinización dió positivo y el estudio radiológico dejó ver un complejo primario tuberculoso ya cicatrizado. Las pruebas cutáneas acusaron reacciones positivas a los antígenos de las cercarias y de los gusanos adultos transcurridos 84 días de la primera exposición.

A la octava y novena semana después de la irrupción del parásito, una rectosigmoidoscopía dejaba ver un edema generalizado, con granulación de la mucosa regional, y numerosas hemorragias puntiformes en la parte inferior del sigmoides y el recto. En varias biopsias rectales se vieron repetidamente huevecillos vivos de **S. mansoni.**

Se anotó la presencia diaria de una fiebre recurrente que duró hasta el cuadragésimo tercer día después de la infección y 17 días del comienzo del ataque. Entonces fué disminuyendo paulatina y espontáneamente, para resurgir a los 52 días y durar hasta los 64. A los 45 días de la irrupción se comenzó el tratamiento diario con Fuadín (Stibophen), por la vía intramuscular, en dosis de 1.5, 2.0 y 3.0 cc, seguidos de 3.0 cc, alternando los días, hasta llegar a un monto de 78.5 cc. El efecto de las primeras inyecciones fué el acentuar la hepatomegalia y levantar el nivel de eosinófilos que en este caso llegó a 15,100 por milímetro cúbico. La sintomatología general mejoró al iniciarse el terapeutismo, habiendo hecho desaparecer los huevecillos de **S. mansoni** de las excretas a los 17 días.

CUADRO 3: RESUMEN DE LOS EXAMENES DE LABORATORIO EN EL CASO NO. 9

Semanas posteriores a la infección	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Hemoglobina (gm.)	10.2			9.5		10.4	8.7	9.5	10.4	11.6		10.8			10.8	11.6	
Millares de corpúsculos blancos	11.1	15	9.6	18.6	18.4	12.1	10.9	17.4	18.8	10.9		16.7			9.5	6.8	
Millares de eosinófilos	7.7	12.5	6.4	8.7	15.1	7.4	4.7	6.9	8.2	5.8		2.1			2.7	0.9	
Albúmina sérica (gm./100 cc)		2.8															
Globulina sérica (gm./100 cc)		3.2															
Floculación de la cefalina (Hanger)		+4		+3		+4		+3		+3	+3	+3			0	0	
Turbiedad del timol		17.2				13		8.9		7.5							
Retención de bromosulfataleína (por ciento en 45 minutos)	12																
Grado de Sedimentación	14				32					34						30	
Huevecillos de esquistosoma en la excreta	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0		0			0	0	
Biopsia rectal tras huevecillos de esquistosoma			—	—	+	+											
Fuadín (cc)			9.5	9	12	9	9	12	12	6							
Peso	45			49	54	53	59	54	55	57		55.5			55	55	

El hígado y el bazo recobraron su tamaño natural, la cantidad de eosinófilos reasumió su normalidad (900 por milímetro cúbico) y el paciente, alrededor de la semana vigésima tercera posterior a la infección, había ganado diez libras en peso.

A los siete meses de haber adquirido el parásito, el enfermo estaba clínicamente bien; pues su hígado y bazo habían recuperado su tamaño normal. Así y todo se encontraron huevecillos del **S. mansoni** en las deposiciones, a pesar de que las biopsias siempre eran negativas. A los quince meses, el hígado y el bazo seguían normales, las deposiciones contenían huevecillos vivos de **S. mansoni** y la hemoglobina era de 11.2 gm.; mientras que los corpúsculos blancos llegaban a 8,600 y los eosinófilos a 1,530. Las pruebas cutáneas con antígenos de cercaria, gusanos adultos y huevecillos fueron positivas. Aunque desde el punto de vista clínico el paciente está saludable —todavía transcurridos dos años— se le encuentran huevecillos vivos en la excreta y en las biopsias rectales.

Caso No. 11 — J. S. es un jovenzuelo puertorriqueño blanco, al cual se le admitió en el Hospital de la Capital el 1 de agosto de 1954. Dijo que después de haberse bañado por primera y única vez en un río contaminado le atacó un picor intenso de carácter transitorio. Añadió que 30 días después del baño se le presentó una tumefacción efímera de la cara, los párpados y las extremidades superiores, escalofríos, fiebre, diaforesis, tos seca, dolores por todo el cuerpo, debilidad, anorexia, calambres abdominales, diarrea acuosa, trayéndole por resultado una pérdida de diez libras de peso. La persistencia de los síntomas determinó su hospitalización a los 30 días de haberse bañado. El examen físico reveló un caso de ataque agudo en un muchacho desnutrido, cuya temperatura era de 101.1ºF., con 100 pulsaciones y 22 respiraciones por minuto y una presión en la sangre de 90 mm. Hg. en el sístole y 50 en el diástole. Mostraba una linfoadenopatía generalizada, silbidos diseminados en ambos pulmones, una sensibilidad abdominal difusa y un agrandamiento moderado del hígado y el bazo.

Los ensayos de laboratorio, cubriendo desde la sexta hasta la novena semana después de la infección mostraron una hemoglobina de 10.2 a 12.8 gm.; de 18,800 a 23,200 leucocitos con, entre 7,200 hasta 15,400 eosinófilos; una albúmina sérica de 3.5 gm. y globulinas de 4.2 gm.; una floculación cefalínica positiva; pruebas de turbidez de timol fluctuando entre 5 y 8.9 unidades; una retención anormal de bromosulfataleína; un grado de sedimentación acelerado y huevecillos de S. **mansoni** en la excreta y la mucosa rectal (Cuadro 4). En los cultivos de excreta y sangre se obtuvo un resultado negativo en cuanto a la presencia de organismos patógenos. Los ensayos de aglutinaciones-Widal, Weil-Felix y brucela— fueron negativos; así como el urinálisis, la serología de la sangre

CUADRO 4: RESUMEN DE LOS TRABAJOS DE LABORATORIO HECHOS EN EL CASO NO. 11

Semanas posteriores a la infección	6	7	8	9	10	11	12	15
Hemoglobina (gm.)	12.8	11.3	10.2	10.2	11.5	11.2	10.9	10.9
Millares de corpúsculos blancos	18.8	19.3	23.2	22.4	18.5	17.2	37.8	21.1
Millares de eosinófilos	7.5	8.6	15.4	12.8	6.2		11.0	9.2
Albúmina sérica (gm./100 cc)		3.5					4.4	
Globulina sérica (gm./100 cc)		4.2					4.2	
Floculación de la cefalina (Hanger)	+3	+3		+1	+2	+2	+2	
Turbiedad del timol	5			8.9				
Retención de bromosulfataleína (por ciento en 45 minutos)	16	12	8	8		6	6	
Grado de sedimentación	37	31	36	38	42		33	
Huevecillos de esquistosoma en la excreta	+	+	+	+	0	0	0	0
Biopsia rectal tres huevecillos de esquistosoma	+		+		0		0	
Fuadín (cc)			14.5	20	15	15		
Peso	72	71	72	77	77	76	76	83

para sífilis, la bilirrubina sérica, el período de protrombina, la enumeración de las plaquetas, el período de hemorragia y de coagulación y la radiología del pecho. En la excreta no se encontró la amiba; pero sí hubo huevecillos de **T. trichiura, A. lumbricoides** y **N. americanus.** A los 39 días se efectuó un examen rectosigmoidoscópico el cual puso de manifiesto una mucosa inflamada y edematosa con elevaciones pequeñas amarillentas y hemorragias puntiformes, así como una ulceración diminuta y superficial. La biopsia que se extrajo de una válvula rectal estaba cargada de huevecillos vivos de **S. mansoni.** A los 53 días la mucosa se había transformado en granular y sólo se apreció un huevecillo muerto en el material de la biopsia. Transcurridos 61 días la prueba cutánea con antígeno de cercaria fué positiva. Cuando se utilizaron antígenos de gusanos adultos y de huevecillos, el resultado fué negativo.

Al tratamiento conservador le siguió una mejoría. La diarrea disminuyó a los 42 días. Las recurrencias diarias de la fiebre desaparecieron a los 45 días; aunque, de cuando en cuando persistía la elevación moderada de temperatura hasta los 56 días. A pesar de habérsele mejorado el apetito, no se registró aumento de peso. A los 56 días se le comenzó a administrar diariamente el Fuadín (Stibophen) por la vía intramuscular, en dosis de 1.5, 3.0 y 5.00 cc, seguidas de 5 cc en días alternados, hasta llegar a un

monto de 100 cc. Al tercer día de tratamiento se presentó un agrandamiento doloroso y acentuado del hígado acompañado de una hipereosinofilia. A las quince semanas había aumentado 12 libras en peso, el hígado estaba 4 cm. más abajo del margen costal y el bazo se podía palpar 2 cm. más abajo del borde costal izquierdo. La hemoglobina era de 10.9 gm. y la cuenta de corpúsculos blancos arrojaba 21,050 con 9,200 eosinófilos. En la excreta no había huevecillos de **S. mansoni**. Pasadas 28 semanas se comprobó que no había huevecillos de **S. mansoni** en las deposiciones y en la biopsia rectal; pero el hígado se podía palpar 2 cm. más abajo del margen costal. No había esplenomegalia.

COMENTARIOS

Los datos que se ofrecen en esta comunicación como que tienden a señalar que la esquistosomiasis de Manson aguda tiene una faceta autolimitada, la cual, al no tratarse o al hacerlo indebidamente, entra en el aspecto crónico, caracterizado por alteraciones patológicas persistentes que a veces producen lesiones progresivas en el hígado, el colon y los pulmones. Se corre el peligro de que por lo súbito del ataque y lo generalizado de la sintomatología, se le confunde con una enfermedad infecciosa aguda (la tifoidea), cosa que no ocurriría si sus manifestaciones clínicas estuviesen más circunscritas.[39] Para hacerle frente a la enfermedad y que el tratamiento sea eficaz es preciso hacer un diagnóstico tempranero; pues así lo indican el aumento rápido de la eosinofilia y los síntomas y signos que apuntan hacia los cambios patológicos a ocurrir —en caso contrario— en el hígado, los intestinos y pulmones. Pero así y todo, hay que tener presente que el tratamiento tempranero a que nos venimos refiriendo, no afecta en nada a aquellas manifestaciones clínicas en que predomina un estado de hipersensibilidad provocado por alergenos que proceden de parásitos adultos o sus huevecillos o de ambos. A este tipo de síntomas sólo se les restringe cuando el cuerpo desarrolla sus propias defensas. Sin embargo, la supresión o erradicación de las fuentes de anafilactógenos puede que ayude a evitar la perpetuación del estado de hipersensibilidad generalizada, a la vez que limita los efectos regionales de los alergenos o las alteraciones que pueden surgir, debidas a obstruciones que sobrevengan por causa de los huevecillos y parásitos que se encuentran atrapados en los capilares de los intestinos, el hígado y los pulmones. Al ponerle freno adecuado a la oviposición, suprimiendo así los parásitos adultos, muy bien se puede reducir el número de focos seccionales de inflamación y necrosis para evitar que en el futuro provoquen una fibrosis ex-

tensa. Desgraciadamente, no existe un solo medicamento anti-esquistosomiásico de eficacia invariable.

Para evaluar la efectividad del Fuadín (Stibophen) en el tratamiento de esta serie de casos, hay que tomar en consideración cierto número de factores. Salta a la vista que hemos bregado con la forma más violenta de la enfermedad, resultante de infecciones en masa ocurridas entre sujetos jóvenes bien alimentados, que gozaban de salud en todo otro sentido. Queda por averiguar si es factible obtener resultados idénticos en los casos de infecciones benignas ya que los afectados que buscan tratamiento médico tempranero son aquellos en que las manifestaciones clínicas resultan más violentas. No hay una explicación cabal para la mejoría que se nota en la clínica como secuela de la administración tempranera de la droga. Todavía no sabemos si entre aquellos sujetos con ataques más benignos, esta acción puede alterarse radicalmente por los efectos de infecciones intercurrentes, por enfermedades crónicas debilitadoras o por mala nutrición.

Hay que hacer hincapié en el hecho de que en lo que respecta a la curación de la esquistosomiasis, no se cuenta con una norma aceptada universalmente. A pesar del 45 al 50 por ciento de curabilidad que se le atribuye al tratamiento intramuscular de la esquistosomiasis crónica con Fuadín (Stibophen), no se cuenta con técnicas de examen estándar aceptadas por la generalidad, cosa que se puedan utilizar para sopesar la curabilidad de la droga. Es más, ocurre que en las series grandes de casos, no se continúan las observaciones por períodos prolongados subsiguientes.[21] El que desaparezcan de la excreta o de la mucosa rectal los huevecillos vivos, puede ser señal de que ha habido una destrucción parcial del parásito adulto o que se deba a un cese transitorio de la oviposición. Que esta circunstancia no es índice de una cura efectiva, queda ilustrado con aquellos casos de esta serie que al principio se tuvieron por éxitos terapéuticos. Las alteraciones patológicas persistentes y la eosinofilia implacable, suelen observarse con frecuencia aún después de la erradicación aparente del parásito o del cese de la oviposición. Las alteraciones patológicas, bien sean focales o difusas, por lo general prohijan cambios patológicos extensos con tendencia a la cronicidad, degenerando en proliferación extensa de tejido conectivo. Si se ha de seguir echando mano de los métodos en boga para aplicar el terapeutismo, es preciso recordar que la ausencia invariable de síntomas que se observa en la faceta inicial de la dolencia, esto es, la de invasión —también denominada incubación— convierte en improbable la posibilidad de curación.

A despecho del número reducido de casos que presentamos, siguiéndoles el rastro se vería que en los más infectados, los daños causados pueden restringirse o atenuarse con la administración

pronta de Fuadín (Stibophen). Es posible que la extensión de las lesiones patológicas crónicas obedezcan a otros factores además del grado de severidad de la infección. Si es que la mala nutrición, las infecciones intercurrentes o las enfermedades crónicas agotadoras, acentúan los efectos terminales de la esquistosomiasis de Manson, es materia a ser estudiada. Cuando la cantidad de huevecillos puestos en los tejidos es pequeña, estos pueden desaparecer por resorción, dejando sólo algunas cicatrices. Un número mayor puede causar, aún después de la erradicación o supresión de la oviposición, alteraciones extensas y progresivas que pueden llegar a ser permanentes. En este caso, cuando concurren factores que favorecen los ataques al hígado, puede sobrevenir una cirrosis. Tal parece como que infecciones benignas o moderadas que no hayan recibido tratamiento, pueden, con el tiempo, llegar a causar cambios patológicos en el hígado tan serios como los que provocan las infecciones graves súbitas cuyo tratamiento se inicia en el acto. En este fenómeno ejercen gran influencia el grado de oviposición y el estado general del paciente.

Un número respetable de estudios sobre la aplicación de algunos compuestos de antimonio en casos de esquistosomiasis de Manson, han planteado demandas numerosas y variadas en cuanto a su eficacia curativa.[5,16] Se puede inferir como que no se cuenta con un agente terapéutico antiesquistosomiásico cabal. En la clínica, la tendencia es a cimentar el Fuadín (Stibophen) como la droga más efectiva y menos tóxica de las que se usan en la actualidad. Más sin embargo, lo que se deriva de las observaciones hechas en este trabajo enseña que la droga, en dosis de 40 a 100 cc no tiene efecto curativo. Los tratamientos repetidos en que se aplicaron de 40 a 60 cc no afectaron para nada las alteraciones patológicas inmisericordes y solo en algunos casos se consiguió suprimir la oviposición. Por lo general, una dosificación de 75 a 100 cc de la droga, detiene la oviposición dentro de un período de 13 a 33 días; pero en nada altera el curso clínico del ataque, ni acorta el período febril de la dolencia. Hay que hacer resaltar el hecho de que la falta de oviposición puede persistir por períodos que fluctúan entre cinco meses y un año después de la primera tanda de inyecciones (entre 40 a 60cc), si éstas se aplican siguiendo los métodos conocidos hasta ahora. En todo momento, cantidades más pequeñas de las indicadas no surtían ningún efecto en lo que respecta a la supresión de la oviposición. Hay pruebas suficientes para aceptar la erradicación espontánea del parásito adulto como un hecho positivo, o, también cabe en lo posible, el que sobrevenga la esterilización de la hembra después del tercer año de infección, (casos No. 1 y No. 2), lo cual singulariza a la inmunidad como

uno de los factores más destacados en la curabilidad de la enfermedad.

Se espera con impaciencia la evaluación apropiada de otros antimonios, tales como, antimoni a, a[1] -dimercapto- succinato de potasio (TWSb), precisamente por lo mucho que se va extendiendo la esquistomiasis de Manson,[22] y por el aumento que se nota en su morbilidad.

RECAPITULACION

Se trataron doce casos de esquistosomiasis de Manson, aplicandoles dosis variadas de Fuadín (Stibophen), dentro de un lapso de tiempo que fluctuó entre 44 y 112 días después de haber estado los pacientes expuestos a la enfermedad, por un período que cubre entre 17 y 87 días. Un resumen de las observaciones obtenidas en el transcurso del estudio indican:

1—Que el tratamiento en nada afecta las alteraciones que se le atribuyen en la clínica al estado hipersensitivo primigenio, invariable y violento.

2—Que el tratamiento tempranero no evita las lesiones focales en el hígado y el intestino grueso; pero que conduce a una mejoría, inexplicada todavía, en la laxitud y anorexia marcada que se observa en al paciente, provocando un aumento rápido en su peso. En ningún momento acorta el período febril y tampoco actúa sobre la eosinofilia.

3—Tandas de 40 a 60 cc de la droga no destruyen al parásito, ni detienen la postura de huevecillos. Si se repite el tratamiento con la misma dosificación, no hay beneficio aparente para el enfermo.

4—La administración inicial de dosis que fluctúan entre 80 y 100 cc puede que sean efectivas en la supresión de la oviposición, durante un lapso de tiempo de cinco a 12 meses; pero nada hacen para destruir el parásito.

5—Parece que dentro de los métodos actuales, el efecto principal del terapeutismo tempranero con Fuadín (Stibophen), estriba en la paralización transitoria o prolongada de la oviposición. Dentro de las circunstancias aquí esbozadas, puede que la erradicación del parásito dependa por completo, más bien de la acción terapéutica que sea capaz de generar el mecanismo defensivo del huésped.

Reconocimiento: Dedicamos estos trabajos a los pioneros en los estudios de la esquistosomiasis de Manson en Puerto Rico, especialmente al compañero desaparecido el Dr. Isaac González Martínez. Damos las gracias al doctor Jaime Bagué por su ayuda en la preparación de éstos.

BIBLIOGRAFIA

1. Strong, R. P.: Stitt's Diagnosis, Prevention and Treatment of Tropical Diseases, 7th Ed., The Blakiston Company, Philadelphia, 1945.

2. Girges, R.: Schistosomiasis (Bilharziasis), London, John Bale, Sons and Danielsson, Ltd., 1934.

3. Peltier, M. and Raynal, J: Le chlorhydrate d' émétine en injections souscutanées dans le traitement des bilharzioses vésicales et intestinales, Bull. Soc. Path. exot 22:168, 1929.

4. Christopherson, J. B.: The Successful Use of Antimony in Bilharziasis, Lancet 2:325, 1918.

5. Lashbrey, F. O. and Coleman, R. B.: Notes on 1,000 Cases of Bilharziasis Treated with Antimony Tartrates, British M. J. 1:229, 1921.

6. Thomas, H. M., Jr., and Gage, D. P.: Symptomatology in Early Schistosomiasis Japonica, Bull. U. S. Army M. Dept. 4:197, 1945.

7. Khalil, M.; Nazmi, M.; Peter, F. M.; Sala el Din and El Belash M. N.: Behandlung der Schistosomiasis Mansoni mit Intramuskularen "Fuadin" Injektionen, Deutshe med. Wchnschr. 55:1,125, 1929.

8. Khalil, M. and Betache, M. H.: Treatment of Bilharziasis with a New Compound Fuadin, Report on 2,041 cases, Lancet 218:234, 1930.

9. Khalil, M.: Chemotherapy of Schistosomiasis, J. Egyptian M. A. 18:284, 1935.

10. Rodríguez-Molina, R. and Shwachman, H.: Fuadin Therapy in 150 Cases of Schistosomiasis Mansoni with a Follow-up Study of 70 Cases, Am. J. Trop. Med. 27:117, 1947.

11. Hernández-Morales, F.: The Treatment of Schistosomiasis, Puerto Rico J. Pub. Health and Trop. Med. 20:322, 1945.

12. Hernández-Morales, F.; Pratt, C., and Oliver-González, J.: Treatment of Schistosomiasis Mansoni: Evaluation of the Parasitotropic Effects of Fuadin and Tartar Emetic, Puerto Rico J. Pub. Health and Trop. Med. 22:224, 1946.

13. Spingarn, C. L. and Edelman, M. H.: Observations on the Treatment of Schistosomiasis Mansoni with Fuadin, Ann. Int. Med. 42:1198, 1955.

14. Pifano, C. F. and Mayer, M.: Sobre el Comportamiento de la Reacción de Fairley en los Estadios Clínicos de la Schistosomiasis Mansoni, Rev. San. y Assist. Social 7:379, 1942.

15. Pons, J. A.: Studies on Schistosomiasis Mansoni in Puerto Rico V Clinical Aspects of Schistosomiasis Mansoni in Puerto Rico, Puerto Rico J. Pub. Health and Trop. Med. 13:171, 1937.

16. Lawton, F. F.: Schistosomiasis Mansoni, Early Clinical Features of the Disease, Commonwealth of Australia, Department of Defense, 1917.

17. Ritchken, J. and Gelfand, M.: Katayama Disease, Early Toxaemic Stage of Bilharziasis, Brit. Med. J. 1:1419, 1954.

18. Ritchken, J.: Bilharzial Fever, Central African J. Med. 1:37, 1955.

19. Díaz-Rivera, R. S., Ramos-Morales, F., Koppisch, E., García-Palmieri, M. R., Cintrón-Rivera, A. A., Marchand, E. J., González, O. and Torregrosa, M. V.: Acute Manson's Schistosomiasis, Am. J. Med. 21:918, 1956.

20. Expert Committee on Bilharziasis; First Report. W. H. O. Technical Report Series No. 65, July, 1953.

21. Friedheim, E. A. H., Da Silva, J. R. and Martins, A. V.: Treatment of Schistosomiasis Mansoni with Antimony — a, a1 Dimercapto-Potassium Succinate (TWSb), Am. J. Trop. Med. & Hyg. 3:714, 1954.

CHLORPROMAZINE JAUNDICE*

*M. PÉREZ-ARZOLA, M.D.,***
R. S. DIAZ-RIVERA, M.D.,
R. A. SIFRE, M.D.,
and
V. AREAN, M.D.

San Juan, Puerto Rico

The use of chlorpromazine (also known commercially as Thorazine, Largactil, SKF 2601-A and Megaphen) has assumed great popularity since 1954, for the treatment of various neuropsychiatric disorders. It has also been used as a muscle relaxant, antiemetic, analgesic and hypotensive agent with controversial results. The evidence obtained from a review of the literature seems to indicate that the drug is most useful in the mentally unbalanced and severely agitated psychiatric patients, rendering them more amenable to psychotherapy.

Toxic hepatitis with obstructive features resulting from chlorpromazine therapy has been the subject of frequent reports since 1955. The widespread use of the drug as a tranquilizing agent has undoubtedly increased the frequency of toxic reactions, emphasizing the importance of adequate selection of patients for this form of therapy. Since chlorpromazine hepatitis generally presents a serious diagnostic problem, and is frequently mistaken for an extrahepatic biliary obstruction, adequate clinical and laboratory studies are required to prevent unnecessary exploratory laparotomies.

Considering the paucity of reports in our local medical literature on this important subject, a case is presented in detail to emphasize the dangers of therapy with the drug and the indications for its use.

CASE REPORT

This was the first hospitalization of this 28 year-old mulatto female from the center of the Island, who was first seen on April 12, 1957, with a history of jaundice of a month duration. She was in a good state of health until late October, 1956 when she developed sore throat, fever, cough and cervical adenopathy which res-

* From the Department of Medicine and Pathology of the University of Puerto Rico School of Medicine and the San Juan City Hospital. This work was supported in part by the Parke-Davis, Co., Medical Research Fund.

** Dr. Pérez-Arzola is an Associate Resident in Internal Medicine, San Juan City Hospital. Present address: Temple University Hospital, Philadelphia, Pa.

ponded favorably to an unknown amount of intramuscular penicillin. A few days later the patient developed nervousness and insomnia and she was given chlorpromazine (Thorazine) in oral daily doses of 25 mg. from November 5 to November 11, when she was taken with a persistent, dull right upper quadrant pain. This was followed by generalized pruritus, deeply pigmented urine and acholic stools within the first 24 hours, and a yellowish discoloration of the sclerae 48 hours after the onset of the abdominal pain. She was advised bed rest and was given a low fat diet and vitamins intramuscularly, but, because of the increasing icterus and pruritus, she was referred to a public hospital where she was admitted on November 20, 1956. She was treated with intravenous fluids, multivitamins, a high protein diet and absolute bed rest. The itching subsided one week after admission, and on December 20, she was discharged clinically anicteric.

She was well until March 13, 1957, when she developed severe nervousness and ingested 50 mg. of chlorpromazine (Thorazine) without medical advise. Twenty-four hours later, she was again taken with a dull, persistent, localized right upper quadrant pain and within 48 hours, she developed icterus, severe generalized pruritus and started to pass deeply colored (Coca-Cola like) urine. The persistence and intensification of these symptoms forced her admission to the San Juan City Hospital on April 12, 1957.

TABLE I: LABORATORY STUDIES INCLUDING PROFILE OF LIVER FUNCTION

	4/15/57	4/30/57	5/2/57	5/9/57
Urinary urobilinogen	4+			
Urinary bile	4+			
RBC	4,500,000			
WBC	7,000			
Hemoglobin	12 Gm.			
Serum bilirubin (direct)	10 mg. %	7.7 mg. %	5 mg. %	3.1 mg. %
Serum bilirubin (total)	17.2 mg. %	11.8 mg. %	8 mg. %	5.3 mg. %
Hanger test	Negative	Negative		
Thymol turbidity	3.7 units	3 units		3.6 units
Alkaline phosphatase	9.6 Bodansky units	5.3 units		4.9 units
Serum cholesterol	308 mg. %	283 mg. %		
Total serum proteins	6.6 mg. %			
Albumin/Globulin ratio	3.7/2.9 gm.%			
Zinz sulphate turbidity		9.2 units		
Serum transaminase				
Oxalacetic		94 units		
Pyruric		105 units		
Serology	Negative			
Sickle cell preparation	Negative			

The patient recognized her previous episode of jaundice, but denied colicky abdominal pain, heavy alcoholic intake or river bathing, as well as fever or chills during her last illness. The physical examination revealed a well developed, fairly well nourished, chronically ill young female, with a temperature of 98°F, pulse 86, respirations 20 per minute, and a blood pressure of 110 70. There was intense jaundice and scratches all over her body, presumably due to intense pruritus. There was no conjunctivitis or muscle tenderness and the heart and lungs appeared normal. The liver was palpated 4 cm. below the costal margin somewhat hardened, but not tender. There was no splenomegaly and a fluid wave was not elicited. The laboratory studies are summarized in Table 1.

A needle biopsy specimen obtained on April 25, 1957 revealed plugs of bile pigment in the centrilobular canaliculi, deposition of bile pigment in the hepatic cells, scattered foci of parenchymatous necrosis and mild periportal lymphocytic infiltration. All these alterations were thought to be compatible with chlorpromazine hepatitis (Figs. 1 and 2).

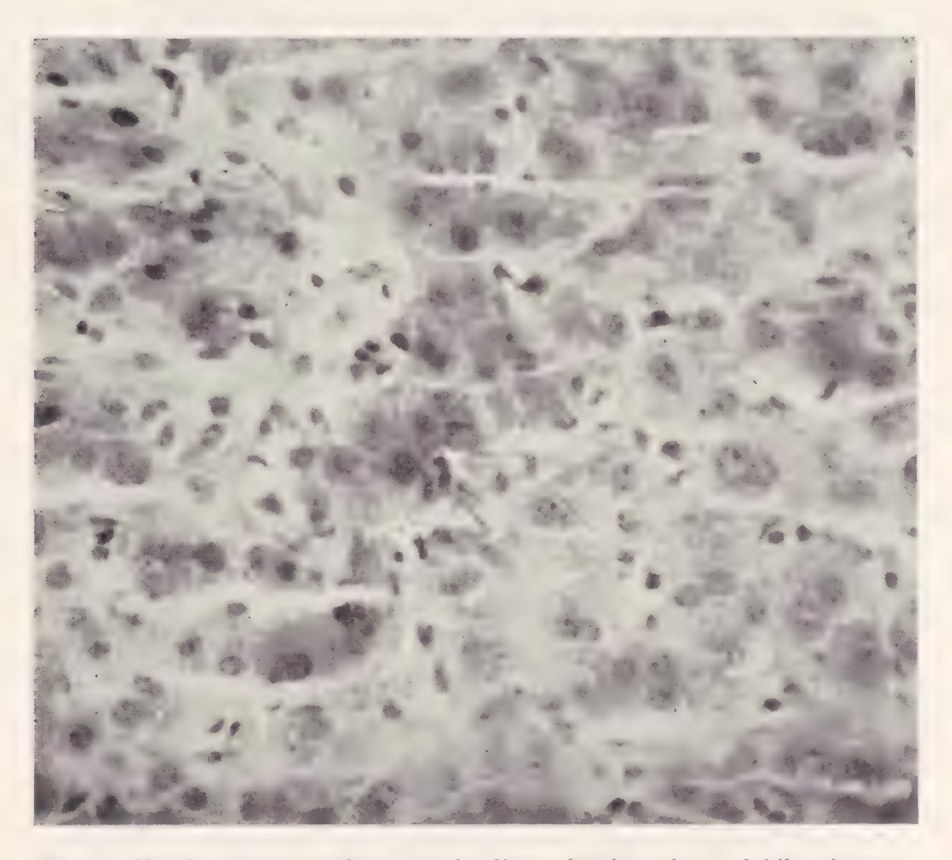


Fig. 1. Needle biopsy specimen of the liver showing plugs of bile pigment in the centrilobular canaliculi, deposition of bile in the hepatic cells, scatered areas of necrosis and a slight lymphocytic infiltration. X-360.



Fig. 2. A higher magnification of a section from a needle biopsy specimen of the liver demonstrating the pathological alterations compatible with chlorpromazine hepatitis.

The patient was given a high protein, high carbohydrate diet and multivitamin preparations. Two weeks after admission the pruritus had partially disappeared with a gradual reduction of the serum bilirubin values. On discharge from the hospital on May 16, 1957, the patient was asymptomatic, but still had a light icteric tinge in the sclerae. It must be emphasized that at this time she was free of pruritus, edema or ascites. However, the liver was still felt 3 cm. below the right costal margin and the organ was smooth and not tender.

The patient was last seen on June 11, 1957, when she claimed to be in good health and doing her housework quite efficiently. However, her sclerae had a light icteric tinge and the liver was palpated 3 cm. below the right costal margin. The organ was moderately hardened and not tender.

COMMENTS

The incidence of toxic hepatitis as a complication of chlorpromazine therapy ranges from one to 5 per cent in different series reported. Thus, jaundice was observed in one of 33 psychiatric patients. In this instance icterus disappeared 7 to 10 days after discontinuation of the drug.[1] In another series of 142 neuropsychiatric patients receiving the drug, icterus appeared in 3 who had been under medication for 2 to 5 weeks. In all, jaundice promptly subsided after discontinuation of the drug.[2] In another 77 patients, 3 developed jaundice which subsided within 10 days after cessation of therapy. However, most of the latter showed variable changes in the cephalin cholesterol flocculation test for 2 to 3 weeks after the drug was discontinued[3]. One of the larger series of chlorpromazine treated psychiatric patients is that of Denber and Bird,[4] consisting of over 1300 patients with 18 cases of jaundice one to 3 months after the initiation of therapy (an incidence of 1.4 per cent); 15 patients were anicteric within 7 days after withdrawal.[4]

Fatalities are not rare. There was that of a seriously ill patient with portal cirrhosis and delirium tremens who died after the initiation of chlorpromazine therapy and who showed signs of acute hepatic damage at autopsy.[5] Another, a 45 years old female, developed jaundice within 3 weeks after she had received daily doses of 500 mg. of the drug. The total serum bilirubin values reached levels of 23 mg. per 100 cc. and alkaline phosphatase values of 70 King-Armstrong units a few days before death. In spite of clinical evidence of hepatic enlargement, the organ was not tender and she had good appetite during her illness. Post-mortem studies disclosed an enlarged, nutmeg liver, and the microscopic studies were consistent with the diagnosis of toxic hepatitis.[6]

Jaundice is more common when the drug is administered orally, and it does not seem to be related to dosage. Thus, a case is reported who developed jaundice following the ingestion of 50 mg.[7] The second episode of jaundice in our patient resulted from the ingestion of an equal amount. It must also be emphasized that chlorpromazine hepatitis may occur with dosages as low as 10 mg.[8] The onset of symptoms generally occurs within the first 7 days or afterwards, but in several cases jaundice may oppear within the first 2 or 3 days. Our patient developed itching and jaundice 7 days after therapy in her first episode, and within 24 hours in her relapse. At onset, the most dominant characteristics include influenza-like symptoms; abdominal distress; described as a dull, constant, generalized abdominal discomfort with nausea, vomiting and change in bowel habits; followed by jaundice within

one to 3 days which is generally accompanied by pruritus, dark urine and clay colored stools. The liver is enlarged, soft and tender. However, the hepatic tenderness is evanescent (lasting for only 2 to 3 days). The jaundice generally lasts for 2 to 3 weeks, but there are some instances in which it may extend for as long as 7 months, and increased urinary urobilinogen values may persist for 6 months after recovery.[9] The liver function profile tends to suggest an obstructive type of jaundice with increases in the serum cholesterol and in the alkaline phosphatase. The thymol turbidity, the zinc sulphate turbidity, and the serum proteins are usually within normal. Eosinophilia has been reported in the earliest phase of the disease. The serum transaminase performed in our patient 6 weeks after the appearance of jaundice, showed oxalacetic values of 94 units and pyruric, of 104 units (the upper limits of normal in our laboratory are around 40 units for both forms).

The liver biopsies in chlorpromazine hepatitis show bile plugs in the centrilobular canaliculi with bilirubin deposition in the Kupfer's and adjacent hepatic cells. In the earliest phase of the disease, there is eosinophilic, neutrophilic, lymphocytic and monocytic infiltration in the portal spaces, and this infiltration may extend into the adjacent parenchyma. There is no dilatation of the bile ducts in the portal spaces, a significant finding that pathologists use to differentiate chlorpromazine jaundice from that of extrahepatic biliary obstruction.

The hepatic injury seems to be of the same type as that produced by arsenic, methyl testosterone and thiouracil, which affects mainly the centrilobular fine biliary radicles. The concensus favor the possibility of hepatocellular damage through the involvement of the cellular membrane disturbing the normal hydration process of bile in the centrilobular zones. The bile secretion in the peripheral portions of the lobules does not appear to be altered. This may account for the normal amount and viscosity of bile collected in the bile duct.

The pathogenesis of chlorpromazine jaundice remains a subject for speculation. Some authors suggest the possibility of direct hepatocellular damage in patients with various predisposing conditions. Previous liver pathology seems to favor its occurrence. Others[8] attribute the hepatic alterations to a hypersensitivity state. The peripheral eosinophilia and periportal inflammatory eosinophilic exudate observed in some cases militate in favor of the latter theory. This is further substantiated by the occurrence of exfoliative dermatitis and granulocytopenia in some patients under therapy and in nurses handling chlorpromazine. It must be emphasized that as many as 13 per cent of patients receiving chlorpromazine develop either urticaria or attacks of acute asth-

ma.[3] Some authors[8] do not favor the theory of hypersensitivity because in some instances, chlorpromazine therapy can be resumed with impunity, even among those with previous episodes of icterus. This reasoning does not seem valid in the case reported herewith, and in others that have had relapses after the ingestion of small amounts of the drug (10mg.)[8] It must be clarified that there are instances in which jaundice may not be evident after a second insult, but they develop right upper quadrant pain, nausea and vomiting, and within a few hours, alterations in the liver function tests[7].

The treatment of this type of hepatitis should consist of a high protein and a high carbohydrate diet, vitamins, and physical and mental rest. Although Gambescia et al[11] reported two cases treated with corticotropin and cortisone with prompt clinical remission and a rapid improvement in liver function tests, the sample is too small to warrant definite conclusions as to the advisability of their use in this condition. Whether hydrocholeretic agents are of any benefit remains a moot question.

SUMMARY

The clinical and pathological features of a relapsing case of chlorpromazine intoxication are analyzed and the dangers of the widespread use of the drug, reemphasized. Since serious complications may arise, presumably as a result of hypersensitiveness, an evaluation of the expected benefit from the drug should be based on indications by either the psychiatrist, or physicians experienced in its use.

BIBLIOGRAPHY

1. Lancaster, N. P. and Jones, O. H.: Chlorpromazine and Insulin in Psychiatry, British M. J., 4487:565, 1952.

2. Winkelman, N. W.: Chlorpromazine in Treatment of Neuropsychiatric Disorders, J.A.M.A. 155:18-21, 1954.

3. Lehman, H. E., and Hanrahan, G. E.: Chlorpromazine, New Inhibiting Agent in Psychomotor Excitement and Manic States, Arch. Neurol. and Psychiat. 71:227, 1954.

4. Denber, H. C. B., and Bird, E. G.: Chlorpromazine in the Treatment of Mental Illness: Side effects and relapse rates, American J. Psychiat. 112:465, Denber, 1955.

5. Deschamps, A: Hibernation Artificielle en Psychiatric: Press. Med. 60:944-946, (June 21) 1952. Cited by Loftus, L. R., Huizenga, J. A., Staufer, M. H., Rome, H. P., and Cain, J. C.: Jaundice Caused by Chlorpromazine, J.A.M.A. 157:1286-1288, (April 9) 1955.

6. Boardman, R. H.: Fatal Case of Toxic Hepatitis Implicating Chlorpromazine, British M. J. 4487:519, 1954.

7. Sussman, R. M., and Summer, P.: Jaundice Following Administration of 50 mg. of Chlorpromazine, New England J. M. **253**:499-502, (September 22) 1955.

8. Werther, J. L. and Korelitz, B. I.: Chlorpromazine Jaundice: Analysis of Twenty-two Cases, Am. J. Med. **22**:351-356, (March) 1957.

9. Hartnett, B. S.: Liver Damage and Eosinophilia Following Chlorpromazine Therapy: Report of a Case, British M. J. **1**:1458-1459, (June 18) 1955.

10. Movitt, C. R., Meyer, M. A., Snell, A. M. Goldman, M. J., Gibson, J. R., Sullivan, B. H. Webster, J. G., and Stone, R. B.: Jaundice Associated with the Administration of Chlorpromazine, SKF-2601-A (Thorazine), Gastroenterology **28**:901-913, (June) 1955.

11. Gambescia, J. M., Imbriglia, J., Galamaga, P. and Winkelman, W.: Jaundice Associated with the Administration of Chlorpromazine, Gastroenterology **30**:735, 1956.

12. Benítez, R. E., Kiersch, T. A., Castagno, J., and Goyette, E. M.: Chlorpromazine Jaundice, United States Armed Forces M. J. **8**:365-372 (March) 1957

QUINCUAGESIMA CUARTA ASAMBLEA ANUAL

DE LA

ASOCIACION MEDICA DE PUERTO RICO

NOVIEMBRE 19-23, 1957

HAGA DESDE AHORA ARREGLOS PARA QUE PUEDA ASISTIR AL MAYOR NUMERO DE ACTIVIDADES

ASOCIACION MEDICA DE PUERTO RICO

ASAMBLEA ANUAL

Noviembre 19-23, 1957.

PROGRAMA RADIAL

"LOS MEDICOS INFORMAN"

PROGRAMA DE LA ASOCIACION MEDICA
DE PUERTO RICO

ESCUCHELO TODOS LOS DOMINGOS A
LAS 12:00 M.

A TRAVES DE LA WKAQ
O LAS RADIOEMISORAS DE
PONCE Y MAYAGUEZ

⋄ ♣ ⋄

QUINCUAGESIMA CUARTA
ASAMBLEA ANUAL

DE LA

ASOCIACION MEDICA DE PUERTO RICO

NOVIEMBRE 19-23, 1957



¡Nuevo en todo y por todo! Un agente tranquilizador que actúa como relajante muscular

Miltown*

MEPROBAMATO



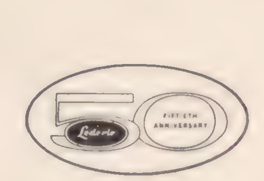
Probado en la práctica clínica y cuya eficacia administrado oralmente ha quedado demostrada contra:

ansiedad... tensión física y mental

- No tiene relación con la reserpina u otros sedantes
- Surte efecto selectivo en el tálamo
- No produce reacciones secundarias en el sistema autonómico y es bien tolerado
- Obra en el término de 30 minutos por un período de 6 horas

Documentación clínica y muestras a la disposición del Cuerpo Médico.

Miltown (pronúnciese "Miltáun") viene en frascos de 25 tabletas de 400 mg. c/u.



Distribuido por: **Lederle Laboratories Division**

Cyanamid Inter-American Corporation

49 West 49th Street, New York 20, N. Y.

*Marca registrada

LEDERLE LABORATORIES, CO.
1470 Fernández Juncos Ave.
Santurce, P. R.

BOLETIN

DE LA

ASOCIACION MEDICA DE PUERTO RICO

VOL. 49 JUNIO, 1957 No. 6

Entered as second class matter, January 21, 1931 at the Post Office at San Juan, Puerto Rico, under the act of August 244, 1912.



OFICINA ADMINISTRATIVA:

Edificio de la Asociación Médica de Puerto Rico, Ave. Fernández Juncos Parada 19, Apartado de Correos 9111, Santurce, P. R.

FECHA DE PUBLICACION:

Día último de cada mes.

TRABAJOS ORIGINALES:

Los trabajos originales deben ser enviados al presidente de la Junta Editora, Apartado de Correos 9111, Santurce, P. R., o entregarse directamente en la Secretaría de la Asociación Médica, Avenida Fernández Juncos, Parada 19, Santurce, P. R.

Los originales deben venir escritos a máquina, a doble espacio.

No se devuelven originales. Los autores son responsables de las opiniones que emitan en sus artículos. Ningún artículo publicado en el Boletín podrá ser reproducido sin la previa autorización escrita del Presidente de la Junta Editora.

CITAS BIBLIOGRAFICAS:

Las citas bibliográficas deberán mencionar, en el siguiente orden de sucesión: apellido del autor; iniciales de sus nombres; título del trabajo; título del periódico (abreviado); volumen, página y año. Las citas llevarán un número de acuerdo a su orden de presentación en el texto y correspondiente a la numeración colocada al final.

Ejemplo: 1. Koppisch, E.: Pathology of Arteriosclerosis, Bol. Asoc. Med. de P. R., **46**: 505, (Noviembre) 1954.

ILUSTRACIONES:

Las fotografías que acompañen el artículo deberán estar bien presentadas. Los dibujos y esquemas deberán estar hechos en tinta negra sobre papel blanco. Todas las ilustraciones deberán estar numeradas y se deberá indicar la parte superior de las mismas. Cada ilustración deberá venir acompañada de la leyenda correspondiente.

ANUNCIOS Y SUSCRIPCIONES:

Información en relación con anuncios y suscripciones será suministrada a solicitud en la Secretaría de la Asociación. Todo material de anuncio está sujeto a la aprobación de la Junta Editora.

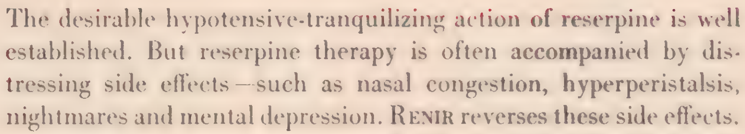
SUSCRIPCION:

$5:00 al año.

"...complete relief with continued favorable therapeutic response."[1]

RENIR

Reserpine with a safety factor



The desirable hypotensive-tranquilizing action of reserpine is well established. But reserpine therapy is often accompanied by distressing side effects—such as nasal congestion, hyperperistalsis, nightmares and mental depression. RENIR reverses these side effects.

In RENIR, the action of reserpine is counterbalanced by small doses of ephedrine. Investigators state that "these two drugs act together to give a true synergistic response in that the untoward effects of each are counteracted and the desirable therapeutic effects of each are enhanced." They add that "ephedrine, in the small doses indicated . . . did not interfere with the hypotensive action."[1]



Indications: In the treatment of mild, moderate and labile hypertension. Also anxiety and tension states; mild to severe neurosis.

Suggested Dosage: For hypertension, 1 to 3 tablets daily. As a tranquilizer in mentally disturbed states, 2 to 4 tablets daily.

Supplied: Tablets containing reserpine 0.25 mg., and ephedrine 8.0 mg., in bottles of 100 and 1000.

Contraindications: To be used with caution in patients with peptic ulcer, mental depression, cardiac conditions and related disorders.

Literature and Samples on Request

[1]Feinblatt, T.M., Feinblatt, H.M., and Ferguson, E.A.: Rauwolfia-Ephedrine, As a Hypotensive-Tranquilizer. J.A.M.A. *161*:424 (June 2, 1956).

THE S. E. MASSENGILL COMPANY

BRISTOL, TENNESSEE • NEW YORK • KANSAS CITY • SAN FRANCISCO

Distribuidores: COMERCIAL GODEL - Calle Europa 802
Tel. 3-1061 — Santurce, P. R.
P. O. Box 1081 — San Juan, P. R.



when the clinical problem is ear infection

e.g.: OTITIS MEDIA

*Albamycin**

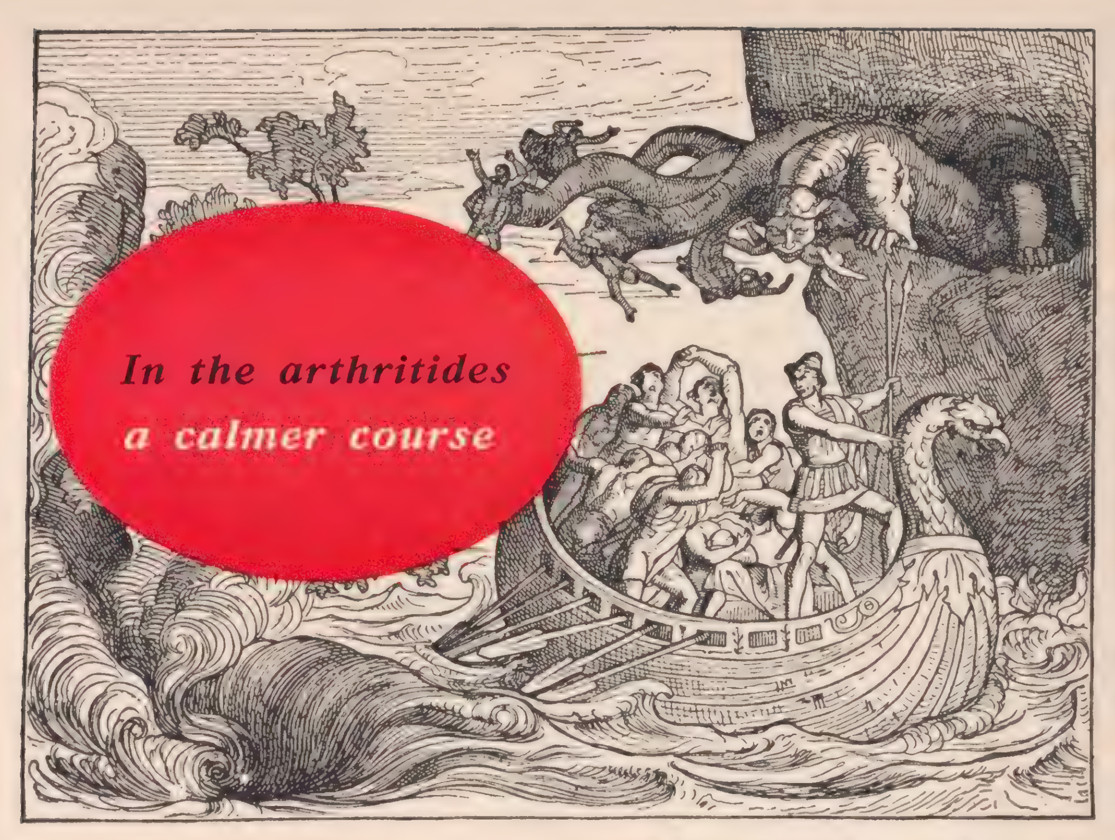
Albamycin therapy is also commonly conclusive therapy in the majority of other "common" infections — urinary tract, intestinal, respiratory tract, soft tissues, and systemic. Clinical response is prompt – blood concentrations with orally-effective Albamycin are 10 to 50 times higher than with other antibiotics, and significant serum concentrations persist up to 24 hours or longer. Organisms susceptible to bactericidal Albamycin include Gram-positive and a certain few important Gram-negative pathogens (including many susceptible strains of staphylococci and Proteus resistant to other antibiotics). Albamycin is characterized by exceptional gastro-intestinal tolerance.

Adults: 500 mg. every 12 hours. ***Children:*** 15 mg./Kg. of body weight per day, in divided doses every 6 or 12 hours. ***Supplied:*** Albamycin Capsules, 250 mg., bottles of 16. Albamycin Syrup (125 mg. per 5 cc. teaspoonful), bottles of 2 fluidounces.

*TRADEMARK FOR UPJOHN'S BRAND OF N[illegible]

Upjohn *Fi[illegible] since 188[illegible]*

THE UPJOHN COMPANY, KALAMAZOO, MICHIGAN, U.S.A



Ulysses between Scylla and Charybdis—Bettmann Archive

between the hazards of high steroid dosage
and the frustration of inadequate relief

Because of the complementary action of cortisone and the salicylates, Salcort produces a greater therapeutic response with lower dosage. Side effects are not encountered, and no withdrawal problems have been reported.

One study concludes: "Salicylate potentiates the greatly reduced amount of cortisone present so that its full effect is brought out without evoking undesirable side reactions."[1]

SALCORT®*

indications:

Rheumatoid arthritis . . . Rheumatoid spondylitis . . . Rheumatic fever . . . Bursitis . . . Still's Disease . . . Neuromuscular affections

each tablet contains:

Cortisone acetate	2.5 mg.
Sodium salicylate	0.3 Gm.
Aluminum hydroxide gel, dried	0.12 Gm.
Calcium ascorbate. . . . (equivalent to 50 mg. ascorbic acid)	60.0 mg.
Calcium carbonate	60.0 mg.

[1]*Busse, E.A.: Treatment of Rheumatoid Arthritis by a Combination of Cortisone and Salicylates. Clinical Med.* 11:*1105*

*U.S. Pat. 2,691,662

The S. E. MASSENGILL COMPANY, Bristol, Tennessee • New York • Kansas City • San Francisco

Distribuidores: COMERCIAL GODEL - Calle Europa 802
Tel. 3-1031 — Santurce, P. R.
P. O. Box 1081 — San Juan, P. R.



Lo que vale son los resultados

DRYCO

DRYCO
Para la Nutrición
Ideal del Bebé

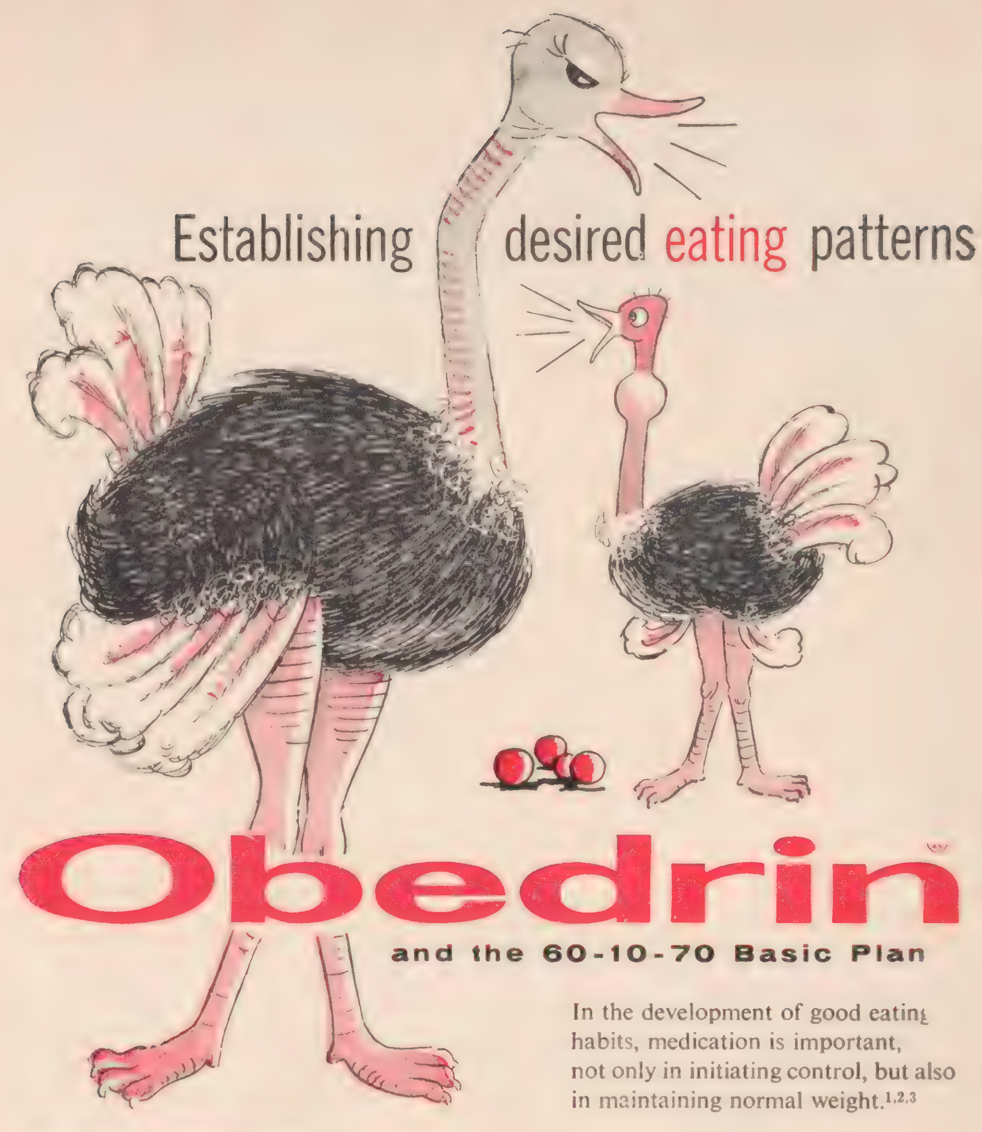
El desarrollo vigoroso y la espléndida salud son resultados del uso de DRYCO en la alimentación infantil . . . y esos resultados son *prueba* de que DRYCO es ideal para alimentar al bebé.

Por más de 35 años los resultados han probado que DRYCO ayuda a los bebés a crecer más fuertes y saludables. Esos resultados se obtienen con todo éxito, porque DRYCO está elaborado especialmente para llenar los requisitos nutritivos de los bebés.

DRYCO provee a los bebés suficientes cantidades de proteína, tan necesaria para su crecimiento. El contenido graso ha sido reducido para hacer más fácil la digestión. Y el nivel de carbohidrato es moderado, así es que las fórmulas de DRYCO son fácilmente adaptables para satisfacer las necesidades de cada bebé. Además, DRYCO provee abundantes cantidades de vitaminas A, B_1, B_2, y D, calcio y fósforo para una salud óptima.

Para informes profesionales completos sobre DRYCO, sírvase escribir a
THE BORDEN FOOD PRODUCTS COMPANY
Division of The Borden Company, 350 Madison Avenue, New York, N. Y., E. U. A.

Distribuidores para Puerto Rico:
PLAZA PROVISION COMPANY, Fortaleza 104, San Juan, P. R.



Obedrin contains:

- Methamphetamine for its anorexigenic and mood-lifting effects.
- Pentobarbital as a balancing agent, to guard against excitation.
- Vitamins B_1 and B_2 plus niacin to supplement the diet.
- Ascorbic acid to aid in the mobilization of tissue fluids.

Since Obedrin contains no artificial bulk, the hazards of impaction are avoided. The 60-10-70 Basic Plan provides for a balanced food intake, with sufficient protein and roughage.

Formula

Semoxydrine HCl (Methamphetamine HCl) 5 mg.; Pentobarbital 20 mg.; Ascorbic acid 100 mg.; Thiamine HCl 0.5 mg.; Riboflavin 1 mg.; Niacin 5 mg.

1. Eisfelder, H.W.: Am. Pract. & Dig. Treat., 5:778 (Oct.) 1954).
2. Sebrell, W.H., Jr.: J.A.M.A., 152:42 (May, 1953).
3. Sherman, R.J.: Medical Times, 82:107 (Feb., 1954).

Write for 60-10-70 Menu pads, weight charts, and samples of Obedrin.

THE S. E. MASSENGILL COMPANY
BRISTOL, TENNESSEE

Distribuideres: COMERCIAL GODEL - Calle Europa 802
Tel. 3-1061 — Santurce, P. R.
P. O. Box 1081 — San Juan, P. R.

DOBLEMENTE RICO*!

*Rico en SABOR!

*Rico en VITAMINAS!

JUGO DE TOMATE LIBBY'S

DELICIOSO!

NUTRITIVO!

SALUDABLE!

Si quiere lo mejor pida la marca Libby's

Libby's

TOMATO JUICE

Pomales

Para el Tratamiento de las ANEMIAS

armatinic
activado capsuletas

Cada capsuleta de ARMATINIC ACTIVADO contiene:

Sulfato Ferroso Desecado..........	200 mg.
*Crystamín......................	10 mcg.
Acido Fólico.....................	1 mg.
Acido Ascórbico (Vitamina C)........	50 mg.
†Hígado Fracción II, N. F. con Duodeno Desecado..........	350 mg.

*La Vitamina B_{12} Cristalina de los Laboratorios Armour
†El hígado se digiere parcialmente con una cantidad igual de duodeno durante el proceso de manufactura.



PRESENTACIÓN: Frascos de 50 y 100.

Vitamina B_{12} con "activador" más concentraciones efectivas de todos los demás principios hemopoyéticos para asegurar una rápida y completa respuesta hemopoyética.



PRESENTACIÓN: Frascos de 4 y 8 oz.

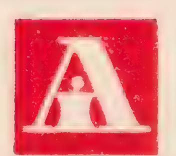
armatinic
el nuevo LIQUIDO hematínico

Cada onza flúida de ARMATINIC LIQUIDO contiene:

Fracción Hepática I (Clarificada)....	1.25 gm.
Citratos de Hierro y Amonio F.E.U...	1.30 gm.
Acido Fólico....................	2.0 mg.
*Crystamín......................	20.0 mcg.

*La Vitamina B_{12} Cristalina de los Laboratorios Armour

Para una efectiva y rápida respuesta clínica y un sabor refrescante. El Armatinic Líquido suministra Vitamina B_{12} Cristalina con hígado clarificado y otros importantes principios hemopoyéticos en una forma líquida, fácil de tomar, con un sabor agradable.



THE ARMOUR LABORATORIES CHICAGO 11, ILLINOIS, E. U. A.

Preparaciones de Reputación Mundial

TERAPEUTICA FISIOLOGICA MEDIANTE LA INVESTIGACION BIOQUIMICA

This advertisement appears in the November, 1952 issue of the following publications:
America Clinica — El Farmaceutico — Sinopsis Medica Internacional

Distribuidores: LUIS GARRATON, INC. — Teléfono: 3-1593
Ave. Ponce de León 1704, Stop 25
Santurce, P. R.

...but this formula is *easy* to make!

New mothers sometimes think preparing an evaporated milk formula is more complicated than proprietary formulas.

Actually, since sterilization is the same, the *only* difference is that the mother adds the carbohydrate... the specific type and amount *prescribed by the physician.*

This gives the infant the advantages of his own evaporated milk *prescription* formula, readily adjustable to changing nutritional needs – a *flexibility* not possible with proprietary formulas.

The mother who knows this will not consider adding the carbohydrate any "trouble" at all!





Optimum prescription-quality in today's trend to the individualized formula.

una gota da alivio y protección

constituye el tratamiento
moderno de una gran
variedad de dermatosis

loción
tópica

HYDELTRACIN

MARCA DE FABRICA

PREDNISOLONA-NEOMICINA

El prurito, la inflamación y otras dolorosas manifestaciones alérgicas ceden rápidamente a la poderosa acción local de la prednisolona . . . y la neomicina previene, o contribuye a eliminar, las infecciones secundarias que suelen complicar las dermatosis.

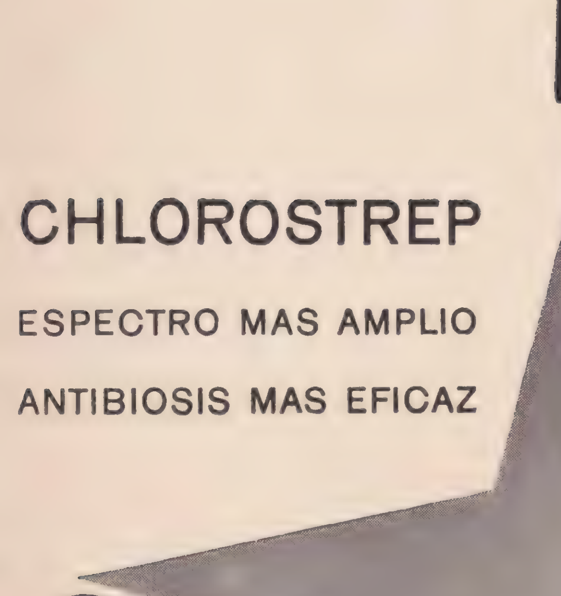
HYDELTRACIN tiene la agradable consistencia de una loción de tocador. No mancha la ropa ni tiene olor a medicamento. La facilidad con que se difunde permite hacer llegar su acción terapéutica a las hendiduras más diminutas, zonas pilosas, costrosas, escamosas y humectantes, así como a las áreas vesiculares que no deben friccionarse con la aplicación de ungüentos.



MERCK SHARP & DOHME INTERNATIONAL
Division of Merck & Co., Inc.
161 Avenue of the Americas, New York 13, N.Y., U.S.A.



Preparación antibiótica
de espectro amplio
y de sabor agradable,
en forma líquida
Delicioso
sabor a cereza.
Máxima eficacia
terapéutica para las
infecciones bacterianas
comunes. Protección segura
contra la proliferación
moniliásica
excesiva.
suspensión de
MISTECLIN-V
Complejo de fosfato de tetraciclina y nistatina (Micostatin) Squibb
Una suspensión oleosa que contiene complejo de fosfato de tetraciclina equivalente a 125 mg. de clorhidrato de tetraciclina y 125.000 unidades de Micostatin por cucharadita (5 c.c.). Frascos de 30 c.c.
También se encuentran disponibles las CAPSULAS DE MISTECLIN-V (Complejo de Fosfato de Tetraciclina equivalente a 250 mg. de clorhidrato de tetraciclina y 250.000 unidades de Micostatin). Frascos de 12.
SQUIBB
'Misteclin' y 'Micostatin' son marcas de fábrica



CHLOROSTREP

ESPECTRO MAS AMPLIO

ANTIBIOSIS MAS EFICAZ

llegan de todas
las latitudes
confirmaciones de
su gran eficacia

CHLOROSTREP



PARKE-DAVIS

new Iberol



the IRON-PLUS formula

2 *Filmtabs contain:*

Elemental Iron *(as Ferrous Sulfate)*	210 mg.
+	
Bevidoral® *(Vitamin B_{12} with Intrinsic Factor Concentrate, Abbott)*	1 U.S.P. Oral Unit
+	
Folic Acid	2 mg.
Ascorbic Acid	150 mg.
Liver Fraction 2, N.F.	200 mg.
Thiamine Mononitrate	6 mg.
Riboflavin	6 mg.
Nicotinamide	30 mg.
Pyridoxine Hydrochloride	3 mg.
Pantothenic Acid	6 mg.

THE RIGHT AMOUNT OF IRON
+
ANTI-PERNICIOUS ANEMIA ACTIVITY
+
ESSENTIAL NUTRITIONAL FACTORS

new Iberol



now 2-A-DAY dosage

Therapeutic dose for iron-deficiency, nutritional and pernicious anemias is now only 2 tablets daily. For prophylaxis in anemias of old age, pregnancy, and convalescence (particularly in post-gastrectomies): 1 or more tablets daily as required.

new Iberol



SMALLER than a dime

Because of the new *Filmtab* (marketed only by Abbott), new Iberol provides for the first time in a tablet of its size—the basic antianemia agents plus essential nutritional factors, including the *complete* B complex. Tasteless, easy to swallow . . . a hard tablet, not a soft, sticky capsule.

new Iberol



now more ECONOMICAL

Dosage supply of 2-a-day Iberol *Filmtabs* now lasts 50% longer than the previous 3-a-day treatment—and the savings are passed on to your patient! Potent new formula provides increased antianemia activity. . . eliminates need for added B-complex supplementation.

*T. M. for Abbott's film sealed tablets, Pat. Applied for

ABBOTT LABORATORIES PUERTO RICO INC.

Cayey St., Corner William Jones • Santurce

BOLETIN

DE LA ASOCIACION MEDICA DE PUERTO RICO

VOL. 49 JUNIO, 1957 NO. 6

LA ESQUISTOSOMIASIS MANSONICA AGUDA

III — PATOGÉNESIS*

R. S. DIAZ-RIVERA, M.D.
E. KOPPISCH, M.D.
F. RAMOS-MORALES, M.D.
M. R. GARCIA-PALMIERI, M.D.
MERCEDES V. TORREGROSA, PH.D.

San Juan, Puerto Rico

Es difícil analizar la patogénesis de la esquistosomiasis aguda de Manson por la escasez de material clínico y la falta de piezas patológicas procedentes de casos humanos.

La evidencia acumulada en estudios experimentales en la rata[1,2] el conejo,[1,2,3] el criceto[1,3] y el mono[4] sugiere que entre las alteraciones patológicas predominan las lesiones vasculares, los fenómenos vasculares obstructivos, e incluso la necrosis provocada por las metacercarias, el parásito adulto y los huevecillos. Diversos estudios de las lesiones patológicas en casos humanos más crónicos, concuerdan con los hallazgos experimentales citados.[5,6,7]

Recapitulemos los puntos de vista aceptados, en cuanto al ciclo vital del parásito en el hombre. La cercaria penetra a través de la piel o de membranas mucosas, a veces con ligero picor y con un eritema puntiforme. La metacercaria, esto es, la cercaria desprovista de cola, pasa por la corriente linfática hasta los pulmones y de allí por conducto de las arteriolas, al lado izquierdo del corazón, entrando en la circulación general de la sangre, y luego alcanzando las ramas portas intrahepáticas, donde crece y se desarrolla. A los 27 a 28 días de la penetración, las metacercarias se han convertido en vermes adultos de ambos sexos.

---

* Del Departamento de Medicina, Anatomía Patológica y Pediatría de la Escuela de Medicina de la Universidad de Puerto Rico y del Hospital Municipal de la Capital, San Juan, Puerto Rico.

Parte de los fondos invertidos en este estudio pertenecían a la Concesión No. DA-49-007-MD-493 del Despacho del Cirujano General del Ejército de los Estados Unidos, Washington, D.C.

Entre los 21 y los 42 días aparecen los síntomas agudos de fiebre, manifestaciones alérgicas con eosinofilia, tos, dolores abdominales, hepatomegalia y esplenomegalia[8,9,10,11,12,13,14,15].

El tiempo necesario para que aparezcan las lesiones regionales más características es variable, y de difícil análisis por los diversos factores que intervienen. Por una parte los parásitos adultos y los huevecillos, y por otra la reacción del huésped a esos influjos, en lo cual intervienen, a su vez, reacciones inmunológicas y alérgicas. También debe entrar en juego el número de cercarias, de vermes que llegan a la madurez, y de huevecillos que se produzcan.

En este estudio intentaremos una relación entre las manifestaciones clínicas y las alteraciones patológicas que observamos en doce casos de esquistosomiasis aguda de Manson. Conocemos la fecha de la exposición original a esta parasitosis, así como el período de incubación, y pudimos estudiar los casos a lo largo de períodos que fluctúan entre uno y seis años.

ANALISIS DE LOS CASOS

No encontramos ninguna relación entre la frecuencia y duración de las exposiciones a la infección y la frecuencia o mayor realce de las manifestaciones cutáneas precursoras. Tampoco encontramos relación entre el período de incubación, el rigor del ataque por un lado y del otro la duración de la fase aguda de la enfermedad. Por ejemplo, el período de incubación más corto (21 días), se observó tras de una sola exposición, y el más largo (42 días), en un sujeto expuesto a la infección varias veces consecutivas. El promedio de incubación fué de 29 días y después de un solo baño fué de 27 días. Los cursos clínicos más cortos y más largos (de 17 y 74 días, respectivamente) fueron en sujetos infestados repetidamente. El promedio de duración en estos casos fué de 35.5 días, igual al de 34.4 días entre los que se arriesgaron a la infección una sola vez.

Nos parece extraño que sólo cuatro casos tuvieran manifestaciones cutáneas tras de la inmersión, y que no las hubiera entre aquéllos que estuvieron expuestos a la infección por períodos de 25 días consecutivos, cuando tres de cinco pacientes que adquirieron la parasitosis en una sola exposición mostraron reacción cutánea.

La importancia que tiene el grado de infestación del río, y su enlace con la duración del período de incubación, es clara en los siete sujetos que estuvieron repetidas veces expuestos a adquirir la parasitosis. Tuvimos el caso de cuatro hermanos saludables, entre 8 y 16 años de edad, que se bañaron de 24 a 25 veces con-

secutivas, con períodos de incubación de 26 a 27 días, y en los cuales la fase clínica inicial fué de 23 a 38 días. Del mismo modo, en casos con 3 a 16 exposiciones efectuadas en otras corrientes de agua el período de incubación fué de 28 a 42 días y los ataques febriles duraron entre 17 y 74 días (Cuadro 1).

CUADRO 1: INFLUENCIA DE LAS INFECCIONES REPETIDAS SOBRE LAS MANIFESTACIONES CUTANEAS PREMATURAS, EL PERIODO DE INCUBACION Y LA DURACION DE LA FIEBRE EN LA ESQUISTOSOMIASIS AGUDA DE MANSON

Caso	Riesgos	Manifestaciones Cutáneas	Período de Incubación (días)	Período Febril (días)
3	3	No	30	30
5	16	No	28	74
6	25	No	26	29
7	24	No	27	23
8	24	No	26	38
9	24	No	26	38
10	Varios	Sí	42	17

Aunque las variaciones del período de incubación no fueron tan evidentes entre los de una sola exposición, la duración de la fase aguda fué tan notable como entre los que se infectaron repetidas veces. El período de incubación fué de 21 a 30 días y la duración de la fase aguda del ataque de 21 a 63. Con períodos de incubación de 21 días el ataque agudo fué de 33 días, mientras que un período de incubación de 28 días resultó en un ataque agudo prolongado que se extendió hasta 63 días. Dentro de este grupo de pacientes, queda sin explicación la gran frecuencia de las manifestaciones cutáneas (Cuadro 2).

CUADRO 2: INFLUENCIA DE UNA SOLA EXPOSICION SOBRE LAS MANIFESTACIONES CUTANEAS TEMPRANERAS, EL PERIODO DE INCUBACION Y DURACION DE LA FIEBRE EN CASOS DE ESQUISTOSOMIASIS AGUDA DE MANSON

Caso	Duración Aproximada de la Exposición	Manifestaciones Cutáneas Prematuras	Período de Incubación (Días)	Duración de la Fiebre (Días)
1	½ hora	No	28	63
2	varios segundos	Sí	28	24
3	1 hora	No	28	21
11	3/4 hora	Sí	30	26
12	10 minutos	Sí	21	33

Al contrario de lo que se cree generalmente, durante los períodos de invasión y de incubación los síntomas pulmonares brillaron por su ausencia y la fase aguda comenzó bruscamente. Las manifestaciones clínicas eran generales, más bien que específicas en cuanto a órganos o sistemas, predominando las más indefinidas como los escalofríos, fiebre, cefalalgia, punzadas y dolores en el cuerpo, artralgia y pérdida de peso, como en otras infecciones agudas: como por ejemplo, la fiebre tifoidea; las manifestaciones de carácter gastrointestinal, como la anorexia, náuseas, vómitos, calambres dolorosos en el abdomen, y la diarrea sanguinolenta con mucosidad y tenesmo; las manifestaciones pulmonares, como la tos seca acompañada de respiración sibilante y los síntomas cutáneos, caracterizados por tumefacción de los párpados y de la cara, urticaria y púrpura. Entre los hallazgos de la exploración física descollaron la hepatomegalia y la esplenomegalia, los infartos ganglionares generalizados e indoloros, la sensibilidad abdominal generalizada y los signos de bronconeumonía y espasmo bronquial.

La desaparición completa y espontánea de las lesiones pulmonares, que comprobamos radiológicamente, conduce a que uno de nosotros (R. D. R.) crea que las mismas fueron infiltrados eosinofílicos. Las sombras radiológicas se vieron en los primeros estadios de la enfermedad, cuando la leucocitosis eosinofílica era máxima y no cedió al tratamiento con Fuadín (Stibophen), ni arsénico.[16] El primero provocó un poco más de recrecimiento del hígado, y en siete sujetos se acentuó la eosinofilia. Hubo un caso en que, aún después del tratamiento, los signos de bronco-espasmo, imitando el asma bronquial, persistieron por espacio de meses, aunque con cierta intermitencia.

Las manifestaciones febriles agudas generalmente coinciden en su comienzo con la oviposición, indicio de que los parásitos han alcanzado su madurez sexual. A partir de los 40 días después de la exposición siempre encontramos huevecillos en la excreta (de 3 a 34, con promedio de 15), ya en la excreta misma o en la mucosa del recto. La mucosa del recto y del colon sigmoide era edematosa, frágil y rojiza, y mostraba numerosas petequias y nodulillos amarillentos que suponemos fuesen seudotubérculos. Estas alteraciones desaparecían espontáneamente después de ocho y diez semanas, quedando la mucosa brillante y finamente granulada.

Encontramos indicios de alteraciones en la función hepática, como disminución en la excreción de la bromosulfaleína y trastornos en la turbiedad del timol. Al ingresar los pacientes entre los 32 y 54 días después de la infección siempre mostraron hiperglobulinemia, más acentuada en la fracción gamma y acompañada de floculación positiva de cefalina y de aceleración de la velocidad de sedimentación de hematíes. En tres casos los análisis

serológicos para sífilis dieron resultado seudopositivo. También se obtuvo una serie de biopsias que demostraron la existencia de lesiones progresivas en la estructura hepática.[17]

INFORMES DE LOS CASOS

Caso No. 3 — T. G., puertorriqueño, blanco, de 14 años de edad, ingresó en el hospital de la Ciudad de San Juan el 14 de noviembre de 1950. Se había bañado durante tres días consecutivos, en un río muy infestado con el **S. mansoni.** Treinta días después, de repente, comenzaron los escalofríos, la fiebre, el dolor de cabeza, la sudoración profusa, la tos seca, los dolores y el malestar general, la debilidad y lasitud, las náuseas y vómitos, los calambres abdominales, la diarrea abundante acompañada de tenesmo, y que duró una semana, las erupciones purpúricas en las extremidades inferiores, y la pérdida rápida de peso, aunque gozaba de buen apetito. A los 38 días de la infección se encontraron huevecillos de **S. mansoni** en las deyecciones, y a los 42 los leucocitos llegaban a 18,550, de los cuales el 42 por ciento eran eosinófilos. A los 41 días las radiografías del pecho eran normales. El empeoramiento hizo emperativo su ingreso en el hospital, 60 días después de haber estado expuesto a la infección y 30 después de iniciarse la fase aguda.

Estaba bien desarrollado y nutrido, agudamente enfermo y pálido, con temperatura de 100°F., 88 pulsaciones, 22 respiraciones por minuto, y una tensión arterial sistólica de 100 mm. Hg. y 72 diastólica. También se notaba una linfoadenopatía generalizada, esplenomegalia y hepatomegalia moderadas, y un exantema purpúreo en las piernas.

Desde la sexta hasta la duodécima semana del ataque, la hemoglobina fluctuó entre 10.7 y 14.5 gmos., con 11,000 a 18,600 leucocitos, y un 26 a un 42 por ciento de eosinófilos. La albúmina y las globulinas séricas eran normales. Las pruebas de floculación de la cefalina y de la bromosulfaleína, fueron negativas, y la sedimentación de hematíes fué de 32 mm. en el transcurso de una hora (Cuadro 3). Fueron normales el cómputo de plaquetas, el tiempo de sangría, la coagulación de la sangre, la retracción del coágulo y la bilirrubina sérica. Dieron resultados negativos los cultivos de sangre para shigelosis de Shiga y salmonelosis, así como también, las aglutinaciones para tifoidea, paratifoidea, tifus, brucelosis y anticuerpos heterófilos. En la excreta no se encontraron amibas. La fragilidad capilar persistía, y el tiempo de la protrombina se había prolongado hasta 26 segundos, siendo de 15 en el testigo. Esto último se normalizó con vitamina K intramuscularmente. A los 50 días se tomó una radiografía del pecho que

CUADRO 3: RESUMEN DE LOS TRABAJOS DE LABORATORIO CORRESPONDIENTES AL CASO NUM. 3

Semanas posteriores al primer baño	6	7	8	9	10	11	12
Hemoglobina (Gm)	14.5			10.7			
Leucocitos (millares)	18.6			18.5	11.6	17.6	16.5
Eosinófilos (por ciento)	42			26	34	31	28
Albúmina sérica				3.3		3.8	
Globulina sérica				2.3		2.8	
Floculación de cefalina (Hanger)					0	0	
Bromosulfaleína (retención en 45 min.)						4	
Sedimentación de eritrocitos	32						
Huevecillos en la excreta	+	+		0	0	0	0

mostró únicamente un ligero aumento en las sombras broncovasculares.

Ya hacia el sexagésimo día había cedido la fiebre. El exantema purpúrico desapareció al día siguiente. A los 74 días no eran palpables el bazo y el hígado. Hacia ese tiempo ya había recibido, por la vía intramuscular una serie de Fuadín (Stibophen) en dosis diarias progresivas de 1.5, 3.0 y 5.0 cc, seguidos de 5.0 cc en días alternos, con un total de 60 cc. Al dársele de alta iba aumentando en peso y mostraba una gran mejoría en su estado general. Sin embargo, tres años más tarde se encontraron huevecillos vivos en la excreta.

Caso No. 10 — B. J., puertorriqueño, mulato, de 16 años de edad, ingresó en el hospital de la Ciudad de San Juan el 3 de junio de 1954. Declaró que el 14 de abril, después de un número consecutivo de baños en ríos contaminados, ubicados en una región en que la enfermedad se considera endémica, desarrolló un picor generalizado, conjuntamente con urticaria, todo lo cual duró unas dos horas. A los 40 días tuvo escalofríos; fiebre alta remitente, acompañada de diaforesis profusa en el período de defervescencia; náuseas y vómitos; diarrea y cólicos; dolores y punzadas por todo el cuerpo, acompañados de debilidad y cefalalgia frontal; tos seca y una pérdida rápida de 18 libras de peso. La persistencia e intensificación de los síntomas le obligaron a hospitalizarse a los 50 días de adquirir la infección y a los ocho del ataque agudo inicial.

Al ingresar estaba estuporoso y muy deshidratado, con 41°C. de temperatura, 110 pulsaciones, 26 respiraciones por minuto y una tensión arterial sistólica de 100 mm. Hg. y 60 mm. diastólica. Se constató un ligero infarto ganglionar generalizado, amígdalas

hipertrofiadas y una doloración abdominal difusa, sin nada más de particular.

Las pruebas de laboratorio, efectuadas entre la 8va. y 13er semanas después de la infección, demostraron la existencia de una anemia leve, normocrómica. El cómputo de los leucocitos fluctuó entre 9,400 y 17,100, con eosinófilos de 1,900 hasta 5,000. La albúmina sérica era de 2.9 a 3.9 gmos. y las globulinas de 2.7 a 3.0 gmos. Las pruebas de floculación de la cefalina resultaron positivas en el transcurso de la décima a la undécima semana. Las de turbidez del timol y excreción de la bromosulfaleína eran normales. Hubo alteración en la sedimentación de hematíes y se encontraron huevecillos de **S. mansoni** en las heces y en la mucosa rectal (Cuadro 4). Los cultivos de sangre y excreta fueron negativos, en lo que se refiere a organismos patógenos. Las aglutinaciones Widal y Weil-Felix, fueron negativas, y no se encontraron parásitos en sangre, ni amibas en la excreta. En las deposiciones se descubrieron huevecillos de **T. trichiura** y **N. americanus.** La bilirrubina sérica, la fosfatasa alcalina y el tiempo de la protrombina eran normales. El urinálisis, las pruebas serológicas para la sífilis, y el examen radiológico del pecho, fueron negativos. La cutirreacción con antígeno de cercarias fué positiva; pero no así las que se hicieron después de 72 a 147 días del comienzo de la infección, con antígeno de vermes adultos y huevecillos.

CUADRO 4: RECAPITULACION DE LOS TRABAJOS DE LABORATORIO CORRESPONDIENTES AL CASO NUM. 10

Semanas después de la infestación	8	9	10	11	12	13
Hemoglobina (Gm)	11.1	11.6	9.8	9.8	9.4	10.5
Leucocitos (millares)	11.5	17.5	10.2	10.5	9.4	14.4
Eosinófilos (millares)	2.3	5.0	3.2	1.9	2.9	2.0
Albúmina sérica	3.9	2.9				
Globulinas séricas	2.7	3.0				
Floculación de cefalina (Hanger)	1+	1+	2+	4+	0	0
Turbidez del timol	4.6		5	7.9		7.2
Bromosulfaleína (por ciento retenido en 45 minutos)		2%				
Eritrosedimentación		33		35	35	29
Huevecillos en la excreta	+	+	+	+	+	+
Biopsia rectal	+		0	+		

A los 52 días se notó mejoría, habiendo el paciente respondido a la medicación conservadora. La diarrea había desaparecido. A la fiebre intermitente no le hizo efecto la administración por vía oral, durante tres días, de 2 gmos. de cloranfenicol (cloromi-

cetina[8]). No fué hasta los 59 días que la temperatura se normalizó; sin embargo, hubo remisiones diarias que alcanzaron hasta los 40ºC. las cuales, pasados 62 días, resurgieron con remisiones espontáneas y prolongadas a los 66 días de haberse infectado. A los 52 días se palpaba el hígado a 2 cms. por debajo del reborde costal, y su tamaño fué disminuyendo gradualmente; a los 100 días ya no era palpable.

A los 104 días se inició una serie de inyecciones intramusculares de Fuadín (Stibophen), hasta un total de 90 cc. Este se administró en dosis de 1.5, 3.0 y 5.0 cc, continuando con dosis de 5 cc en días alternos. La mejoría que comenzó antes del tratamiento se acentuó. A pesar de que a los 147 días de la infección las deyecciones todavía contenían huevecillos vivos de **S. mansoni**, el paciente ganó 18 libras de peso.

Caso No. 12 — F. R., puertorriqueño, blanco, de 13 años de edad, que ingresó en el Hospital de la Ciudad de San Juan el 21 de julio de 1954, informando que el 5 de junio se había bañado durante diez minutos en un río muy infestado con **S. mansoni**. Inmediatamente después del baño, sintió una picazón y observó urticaria generalizada durante hora y media. A los 21 días se le presentaron escalofríos, fiebre, sudoración, tos seca, cefalalgia frontal, y dolores y malestar general. Estos síntomas desaparecieron espontáneamente a los ocho días, pero recidivaron seis días más tarde, acompañados de dolores abdominales, tenesmo, diarrea, tumefacción de los párpados y la cara, y una pérdida rápida de 17 libras de peso. La persistencia e intensificación de las manifestaciones determinaron su ingreso en el hospital, a los 46 días de la infección y 15 del comienzo de la fase aguda.

El paciente estaba agudamente enfermo, desnutrido, y deshidratado, y se sentía moderadamente enfermo. Su temperatura era de 101.2ºF., su pulso de 132, la respiración de 24 por minuto y la presión arterial sistólica de 100 mm. Hg. y de 80 mm. la diastólica. Los hallazgos principales fueron infarto ganglionar generalizado, faringe congestionada, y un hígado y bazo blandos, que se palpaban a 2 cms. por debajo del reborde costal.

De la séptima a la undécima semana los hallazgos de laboratorio fueron como sigue: Hemoglobina de 9.7 a 10.2 gmos.; cómputo leucocitario de 9,200 a 16,500 con 4,200 a 10,200 eosinófilos; globulinas séricas altas; hasta la décima semana las pruebas de floculación de la cefalina y de la colesterina fueron positivas. La de turbidez del timol fué de 8.3 unidades. Hubo retención de un 36% de la bromosulfaleína a la octava semana y de un 6% a la undécima. La velocidad de sedimentación de hematíes estaba acelerada. La aparición de huevecillos en la excreta y en la mucosa rectal consta en el Cuadro 5. Los cultivos de sangre y deyecciones

CUADRO 5: SINTESIS DE LOS TRABAJOS DE LABORATORIO CORREPONDIENTES AL CASO NUM. 12

Semanas ulteriores a la primera exposición	7	8	9	10	11
Hemoglobina (Gm)	10.2		9.7	10.2	
Leucocitos (millares)	9.2	12.0	16.5	13.2	12.6
Eosinófilos (millares)	4.2	5.9	7.4	10.2	4.9
Albúmina sérica		3.13			4.4
Globulina sérica		4.17			4.2
Floculación de cefalina (Hanger)		+4	+4	+3	0
Turbidez del timol			8.3		
Bromosulfaleína (por ciento retenido en 45 minutos)		36	10	6	6
Eritrosedimentación		39			
Huevecillos en la excreta	+	+	+	+	0
Biopsia rectal	+	+			+
Fuadín (cc)		4.5	15	15	20
Peso (libras)	80	81	81	83	85

resultaron negativos. Los urinálisis fueron normales. No se encontraron ni amibas ni malaria. La prueba de Wassermann fué dudosa. En la radiografía del pecho, tomada 53 días después de la infección, se notaba un aumento en la rama Bronquial.

En rectosigmoidoscopía efectuada a los 47 días, el recto y sigmoides mostraban una mucosa hiperémica y edematosa, con múltiples gránulos diminutos y amarillentos, así como hemorragias puntiformes y pequeñas ulceraciones superficiales. Dos días después, a los 49, aparecieron huevecillos de S. **mansoni** en biopsia rectal. A los 74 días la mucosa estaba moderadamente edematosa, granular, congestionada, y con unas cuantas hemorragias puntiformes. La cutirreacción con antígeno de cercarias fué positiva. La efectuada a los 61 días con antígeno del parásito adulto y de huevecillos fué negativa.

Aunque la fiebre intermitente y la diarrea desaparecieron espontáneamente a los 54 días de la infección, persistieron las deposiciones blandas hasta los 66. El tratamiento con Fuadín (Stibophen) se inició a los 54 días, administrándolo diariamente por vía intramuscular, en dosis de 1.5, 3.0 y 5.0 cc, continuando con dosis de 5.0 cc en días alternos, hasta llegar a un total de 100 cc. El enfermo respondió muy pronto con un aumento de 6½ libras de peso y con la desaparición del recrecimiento esplénico. A pesar de esto, la eosinofilia y la hepatomegalia persistieron por 28 semanas después de la infección, aún cuando ya eran negativos los exámenes de excreta y de biopsias rectales.

COMENTARIOS

El análisis de las observaciones que recogimos en el curso de este estudio puede sintetizarse como sigue. Lo primero es que aún en casos de infecciones con muchos parásitos la fase inicial de la invasión bilhárzica puede estar desprovista de síntomas. Tal parece como si fuesen poco acusadas las alteraciones patológicas debidas a la emigración de las metacercarias, lo que probablemente se deba al hecho de que en esa fase el parásito va creciendo alejado de los tejidos del huésped, por su posición endovascular. Esto no obstante, la mayor parte de los casos con manifestaciones clínicas durante el período de invasión se da en individuos con infecciones fuertes o masivas.

La variabilidad que otros han informado en lo que atañe al llamado período de incubación, (en realidad, período de emigración y desarrollo de las metacercarias), confirmada en nuestra serie, puede que se deba a diferencias en el número de metacercarias y en el estado general del paciente. En aquellos casos de infecciones fuertes, en individuos desnutridos, la aparición de síntomas puede que sea más precoz. Es posible, también, que individuos infectados anteriormente sean menos susceptibles a infecciones subsiguientes por haber desarrollado cierto grado de inmunidad.

Al contrario de lo que generalmente se cree, la invasión puede que no provoque manifestaciones cutáneas. En nuestros casos esas manifestaciones aparecieron en sólo cuatro de 12 casos. Hay pruebas experimentales que permiten pensar que esas manifestaciones cutáneas son más frecuentes e intensas en aquellos individuos que han sido sensibilizados con anterioridad utilizando el antígeno del **S. Mansoni.**[18]

Algunas horas o días después de la invasión pueden aparecer manifestaciones alérgicas, como la urticaria. Quizá si la eosinofilia también sea de origen alérgico.

Los síntomas más acusados aparecen cuando el parásito ha llegado a su madurez y comienza la oviposición, hecho ya señalado por uno de nosotros.[19] Después de este momento surgen manifestaciones agudas y severas, más bien generalizadas que restringidas a una región. En sus primeras etapas no se puede distinguir la esquistosomiasis de otros procesos infecciosos agudos, y es corriente confundirla con la fiebre tifoidea. El aumento rápido de los esosinófilos es el único indicio que se tiene de que se trata de una parasitosis.

Nos parece que esta fase comienza como un proceso de hipersensibilidad provocado por el íntimo contacto de los embriones dentro de los huevecillos que vienen a estar en íntimo contacto con los tejidos. Esto sucede generalmente dentro de los primeros 40

días, cuando ya, o poco después, se encuentran los huevecillos en las heces. Algunos signos algo tardíos que parecen de origen alérgico son la tumefacción de los párpados y la cara, la urticaria y la púrpura.

En las primeras manifestaciones de la enfermedad después del comienzo de la oviposición también pueden intervenir los efectos de productos metabólicos del parásito adulto y de sus huevecillos, actuando conjuntamente con los efectos mecánicos de los cascarones ovulares, principalmente en el colon, hígado y pulmones.

La patogénesis del recrecimiento generalizado de ganglios linfáticos que constatamos en todos los casos es de difícil interpretación. Uno de nosotros describió el efecto de las metacercarias sobre los ganglios de drenaje de las zonas por donde aquéllas penetran,[2] y también que en este estudio en el conejo se encuentra recrecimiento ganglionar generalizado. En el animal experimental se encontró hiperplasia linfocítica y regular. Creemos que en el hombre puede suceder lo mismo y que sea una reacción de tipo general a la parasitosis. La hiperglobulinemia frecuente, con aumento de la globulina gamma, inclina a pensar en una reacción de inmunidad. La alteración que se observa en las proteínas del suero, no puede atribuírsele íntegramente a la disfunción hepática transitoria porque ésta a veces es muy poco acusada y de corta duración.

La seriedad del síndrome en algunos casos de esquistosomiasis mansónica, depende del grado de la hipersensibilidad del enfermo. Los síntomas predominantes son del aparato digestivo, hígado y pulmones. El estado alérgico se puede medir por la eosinofilia. La persistencia de una eosinofilia intensa se asemeja a un estado alérgico cuyo origen se le puede atribuir al parásito adulto y al embrión en los huevecillos. Los escalofríos, fiebre, sudores y cefalalgia podrían ser manifestaciones de toxemia como en la malaria y otras enfermedades infecciosas. La diarrea violenta podría ser parte de la reacción de la hipersensibilidad, añadido al efecto mecánico de la expulsión de los huevecillos. Hay que destacar que muchos casos crónicos con muchos huevecillos en la excreta y la mucosa rectal pueden sufrir de estreñimiento, lo cual hace poco probable, que la diarrea exclusivamente sea de origen mecánico. Las náuseas y los vómitos también hacen pensar que los síntomas intestinales obedezcan a una causa de origen alérgico. Parece como si la diarrea inicial fuese el resultado de una congestión extensa y un edema de la mucosa intestinal.

De que el fenómeno intestinal de la esquistosomiasis de Manson es una reacción alérgica, lo sugiere la apariencia enantematosa de la mucosa rectal y aunque el efecto local del huevecillo no

pasa de ser contributario, también participa de naturaleza alérgica. La reacción regional producida por los huevecillos y la ulceración de la mucosa rectal contribuyen a acentuar el tenesmo. Las ulceraciones rectales y las deyecciones sanguinolentas no responden a la acción de los antibióticos y por lo tanto, no se le puede achacar a una intervención bacteriana. Todo hace presumir que la explicación más sensata de la presencia de síntomas gastrointestinales descansa más bien sobre una base alérgica.

La esplenomegalia tan habitual en estos enfermos, puede ser una duplicación de la reacción linfática general. Más tarde, al desarrollarse la inmunidad, los ganglios infáticos y el bazo adquieren su tamaño normal. Lo probable es que ambos fenómenos —la esplenomegalia y la linfoadenopatía— estén relacionados con el estado de hipersensibilidad repentino que rige las manifestaciones clínicas de la dolencia.

La hepatomegalia que se observa constantemente, da la impresión de ser el resultado del efecto que producen localmente el parásito adulto y sus huevecillos, con la consiguiente congestión y aumento de tamaño de las células de Kupffer, como se ve experimentalmente en este estudio. Después de iniciado el tratamiento con Fuadín, (Stibophen), este efecto sobre el hígado puede quizá acentuarse con la muerte y lisis de vermes adultos.

Después de la fase aguda, las lesiones hepáticas continúan, al seguir llegando a este órgano los huevecillos, dando lugar a la formación continuada de seudotubérculos y a la constante irritación de los espacios porta. Aunque en la actualidad resulta difícil, con los medios a nuestro alcance, apreciar la función celular hepática, los indicios son de que el daño sufrido por el órgano es muy leve, al principio. Es de suponer que el efecto de la parasitosis sobre el hígado sea mayor en el caso de infecciones fuertes y en personas desnutridas.

Las primeras manifestaciones pulmonares seguramente obedecen al paso de las metacercarias a lo largo de las arteriolas de estos órganos, pero son de escaso valor clínico. Más tarde, en algunos casos, pueden localizarse en el pulmón numerosos huevecillos que probablemente provienen del recto, por vía de los plexos hemorroidales. Los síntomas asmáticos sugieren un broncoespasmo. En los casos avanzados de esquistosomiasis pulmonar se encuentra una endarteritis obliterante con hipertensión en el circuito pulmonar e hipertrofia del ventrículo derecho.

La duración de la fase aguda de la esquistosomiasis mansónica varía con el estado general del organismo, el grado de la infección, los procesos inmunitarios y la prontitud con que se administre el Fuadín. En el cuadro clínico predominan las manifestaciones alérgicas y la mejoría sólo se consigue después que se

ha desarrollado la inmunidad. A este aspecto autorestringido de la faceta clínica puede que le siga una recuperación absoluta o parcial, dependiendo de la rapidez y efectividad del tratamiento o de la hiperplasia progresiva de tejido conectivo, regida mayormente por el número de huevecillos que actuando como cuerpos extraños o fuentes de alergenos, se conviertan en un estorbo para la circulación venosa, la cual está bajo la amenaza contínua de ser obstruída. También puede desarrollarse una cirrosis auténtica del hígado, máxime, si concurren otros factores propicios.

En nuestros casos encontramos que en los primeros estadios de la enfermedad, el examen minucioso de las heces fecales es más eficaz para el diagnóstico que las biopsias rectales. La oviposición y expulsión parece que se efectúan al azar, a lo largo de la mucosa del colon. Una biopsia pequeña, tomada de una de las válvulas rectales, tiene la desventaja de ofrecer un campo muy limitado en este estudio, lo cual no sucede con el examen de las deyecciones, ya que éstas contienen los huevecillos de todo el canal alimenticio.

El valor clínico y de pronóstico que tienen las reacciones cutáneas queda pendiente de estudios más detallados. La reacción que produce el antígeno de la cercaria indica que se ha estado expuesto a la infección, pero nada indica en cuanto al grado de la parasitosis ni a su volumen o al rigor y la duración de la enfermedad. La reacción cutánea a los antígenos preparados de huevecillos y parásitos adultos, requieren más estudio en cuanto a su valor como indicio del grado de inmunidad, y esto no se ha analizado todavía.[20]

SINTESIS

Nuestras observaciones sugieren que en el síndrome de la esquistosomiasis mansónica en fase aguda predomina un estado de hipersensibilidad al cual contribuyen, como fuente de alergenos, los parásitos adultos y los embriones en los huevecillos. Lo repentino del ataque y la duración de la fase aguda parecen obedecer al grado de hipersensibilidad. El rigor del proceso está relacionado con lo fuerte de la infección y con el estado general del paciente.

La aparición súbita del ataque, en el que predominan las manifestaciones sistémicas sobre las regionales, son precisamente los síntomas de las toxemias graves como, por ej., la fiebre tifoidea. La hipereosinofilia y las manifestaciones gastrointestinales, hepáticas y pulmonares deben de hacer sospechar una causa parasitaria. La fase aguda de la esquistosomiasis tiene un plazo fijo que no altera con el tratamiento inmediato con Fuadín (Stibophen). Parece que la duración de esta fase precoz depende del grado de

infección, el estado general del paciente, y su respuesta inmunitaria.

Aunque las manifestaciones cutáneas y retardadas son de origen alérgico, la presencia de las que suelen brotar inmediatamente después de la primera irrupción de la larva cercaria de S. **mansoni**, pueden atribuírse a otras razones y mecanismos.

El período de incubación, o sea el tiempo de invasión y de emigración de las metacercarias es asintomático, seguramente por lo leve de las alteraciones y porque la hipersensibilidad no se desarrolló hasta que comienza la oviposición.

BIBLIOGRAFIA

1. Meleney, H., Sandground, J., Moore, D., Most, H., and Carney, B.: The Histopathology of Experimental Schistosomiasis II Bisexual Infections with S. Mansoni, S. Japonicum, and S. Haematobium, Am. J. Trop. Med. and Hyg. **2**:883, 1953.

2. Koppisch, E.: Studies on Schistosomiasis Mansoni in Puerto Rico IV. The Pathological Anatomy of Experimental Schistosomiasis Mansoni in the Rabbit and Albino Rat, Puerto Rico J. Pub. Health and Trop. Med. **13**:1, 1937.

3. Yolles, T., Moore, D. and Meleny. H.: Post-Cercarial Development of Schistosoma Mansoni in the Rabbit and Hamster after Intraperitoneal and Percutaneous Infection, J. Parasit. **35**:276, 1949.

4. Fairley, N. H.: A Comparative Study of Experimental Bilharziasis in Monkeys Contrasted with the Hitherto Described Lesions in Man, J. Path. and Bact. **23**:289, 1919.

5. Koppisch, E.: Studies on Schistosomiasis Mansoni in Puerto Rico. VI Morbid Anatomy of the Disease as Found in Puerto Ricans, Puerto Rico J. Pub. Health and Trop. Med. **16**:396, 1941.

6. Koppisch, E.: Anderson's Text Book of Pathology, Saint Louis, The C. V. Mosby Co., 1948.

7. Faust, E. C., Jones, C. A. and Hoffman, W. A.: Studies in Schistosomiasis Mansoni in Puerto Rico III Biological Studies. 2—The Mammalian Phase of the life Cycle, Puerto Rico J. Pub. Health & Trop. Med. **10**:133, 1934.

8. Díaz-Rivera, R. S., Ramos-Morales, F., Koppisch, E., García Palmieri, M. R., Cintrón-Rivera, A. A., Marchand, E. J., González, O. and Torregrosa, M. V.: Acute Manson's Schistosomiasis, Am. J. Med. **21**:918, 1956.

9. Girges, R.: Schistosomiasis (Bilharziasis), London, John Bale, Sons and Danielsson, Ltd., 1934.

10. Pons, J. A. and Hoffman, W. A.: Febrile Phenomena in Schistosomiasis Mansoni with Illustrative Cases, Puerto Rico J. Pub. Health and Trop. Med. **9**:1, 1933.

11. Pons, J. A.: Studies on Schistosomiasis Mansoni in Puerto Rico V Clinical Aspects of Schistosomiasis Mansoni in Puerto Rico, Puerto Rico J. Pub. Health and Trop. Med. **13**:171, 1937.

12. Lawton, F. B.: Schistosomiasis Mansoni: Early Clinical Features of the Disease, Commonwealth of Australia, Department of Defense, 1917.

13. Pifano, F. and Meyer, M.: Sobre el Comportamiento de la Reacción de Fairley en los Estudios Clínicos de la Schistosomiasis Mansoni, Rev. Sanidad y Asist. Social **7**:379, 1942.

14. Ritchken, J. and Gelfand, M.: Katayama Disease, Early Toxaemic Stage of Bilharziasis, British Med. J. **1**:1419, 1954.

15. Ritchken, J.: Bilharzial Fever, Central African J. Med. **1**:37, 1955.

16. Díaz-Rivera, R. S., García-Palmieri, M. R., Ramos-Morales, F., and Marchand, E.: Acute Manson's Schistosomiasis IV Treatment. In Press.

17. Díaz-Rivera, R. S., Koppisch, E., García-Palmieri, M. R., Ramos-Morales, F., and Cintrón-Rivera, A. A.: Acute Manson's Schistosomiasis III Hepatic Alterations. In press.

18. Barlow, C. H.: Is There Dermatitis in Egyptian Schistosomiasis? Am. J. Hyg. **24**:587, 1936.

19. Koppisch, E.: Manson's Schistosomiasis, J. A. M. A., **121**:936, 1943.

20. Oliver-González, J.: Personal Communication.

VACUNACION Y PROFILAXIS DE LA POLIOMIELITIS*

*PEDRO MENDOZA M., M.D.*** *y* *BERNARDO PIÑERO L., M.D.****

Introducción:

La enfermedad de Heine Medín es bien conocida en sus manifestaciones clínicas durante el período de estado.[1,5,7,12] Bien conocido es también el escaso o nulo arsenal terapéutico específico de que disponemos.[11] Durante los últimos años se ha observado un aparente eumento en la incidencia de la enfermedad. Tal vez, el mundo médico está más alerta y ha llegado a una mejor comprensión de las diferentes modalidades del cuadro clínico. No podemos dejar de considerar como factor de dispersión el progreso en los medios de transportación que ha acercado a los pueblos del mundo acortando distancias y facilitando la difusión del virus.

Aparentemente el virus de la Poliomielitis es muy exigente y de ello resulta ser una enfermedad paradojal, atacando con mayor intensidad a medida que mejoran las condiciones socio-económicas de una población.

Las pruebas de laboratorio que permiten el diagnóstico preciso de la enfermedad han sido producto de los últimos años.[12] Dada su naturaleza no se puede disponer de ellas en todos los medios médicos, y lamentablemente hasta el presente no hay prueba que permita el diagnóstico de la enfermedad antes de aparecer la parálisis.

El apremiante problema de encontrar un medio de inmunización activa fué enfrentado vigorosamente por la Fundación Nacional para la Parálisis Infantil de los Estados Unidos de Norte América.[6] Tal vez este apremio condujo a hechos que crearon desconfianza y desconcierto en el pueblo y en la clase médica. Todos conocemos la triste experiencia. Los resultados de la vacunación en los Estados Unidos de Norte América son sumamente promisorios de acuerdo al informe emitido por el Programa Nacional de Censo de Poliomielitis del Departamento de Salud Pública Federal (1956).[10,12]

La vacuna utilizada fué la ideada y perfeccionada por Jonas Salk. Se trata de virus de los tres tipos conocidos cultivados en tejido renal de monos y luego muertos mediante tratamiento con formalina. La vacuna contiene aproximadamente 200 unidades de penicilina por mililitro.[14]

---

* Trabajo presentado al V Congreso Panamericano de Pediatría, Agosto 1957, Lima-Perú.

** Jefe Servicio Pediatría, Hospital de Distrito de Aguadilla, Puerto Rico.

*** Asistente del Servicio de Pediatría, Hospital de Distrito de Ponce, Puerto Rico.

Panorama de la Poliomielitis en Puerto Rico.

TABLA NO. 1

LA POLIOMIELITIS EN PUERTO RICO[4]

1946-1956

Año	No. Casos	Tasa
1946	307	14.8
1947	57	2.7
1948	38	1.4
1949	52	2.4
1950	28	1.3
1951	89	3.9
1952	57	2.5
1953	31	1.4
1954	118	5.3
1955	434	19.3
1956	54	2.4

Como puede apreciarse en la Tabla No. 1 la incidencia anual promedio (excluídos los años 1946, 1954 y 1955 por considerarse años de brotes epidémicos), fluctúa alrededor de 50.7 casos (tasa 2.25). El año 1955 registró un brote epidémico severo y general, informándose casos en 63 de las 76 poblaciones de la Isla. Es muy probable que se registraran casos en todas las municipalidades, y que estos por ser no paralíticos o de parálisis o paresias poco evidentes escaparon a la observación.[5]

TABLA NO. 2

POLIOMIELITIS — 1955[4-31]

Distribución por edades

Edad	%	% Acumulativo
Menores de 6 meses	3%	3%
6 a 11 meses	13.5%	16.5%
1 a 2 años	53.2%	69.7%
3 a 5 años	19.6%	89.3%
6 a 9 años	7.6%	96.9%
10 años en adelante	3.1%	100.0%

En la Tabla No. 2 se aprecia que el 90% de nuestros casos eran de edad preescolar. Esto sirvió de base para establecer prioridad de vacunación en los grupos aparentemente más susceptibles.

TABLA NO. 3

POLIOMIELITIS 1955[4]

Tipo de Enfermedad y Distribución por zonas

		No. Casos	Por ciento
Tipo de Enfermedad	Paralítico	368	84.8%
	No Paralítico	66	15.2%
	Total de Casos	434	100.0%
Residencia	Urbana	126	29.0%
	Rural	308	71.0%

La Tabla No. 3 muestra la modalidad o tipo de enfermedad. Hemos hecho la observación que tal vez se hayan escapado muchos casos de tipo no paralítico. La mayor incidencia de casos en la zona rural durante el brote epidémico de 1955, es una desviación de la distribución durante los años no epidémicos, donde predomina la procedencia urbana.

PROGRAMA DE VACUNACION[4]

El plan de vacunación contempló las necesidades por grupos de edades, estableciendo la prioridad en base a la suceptibilidad determinada estadísticamente. (Véase Tabla No. 2)

Se dividió la población infantil hasta los diez años en los siguientes grupos:

Grupo I. Niños nacidos entre el 1 de julio de 1952 y el 30 de noviembre de 1954.

Grupo II. Niños nacidos entre el 1 de diciembre de 1949 y el 30 de junio de 1952.

Grupo III. Niños nacidos entre el 1 de enero de 1946 y el 30 de noviembre de 1949.

Grupo 1-A. Niños nacidos entre el 1 de diciembre de 1954 y el 31 de octubre de 1955.

Comenzando en la tercera semana de noviembre de 1955 se puso en práctica un programa con fechas fijadas de antemano. Se estableció un lapso de cuatro a seis semanas entre las dos primeras dósis de la vacuna y seis meses aproximadamente entre la segunda y la tercera dósis. Se reclutó el personal de todas las Unidades de Salud Pública abandonando toda otra labor que no fuese de emergencia. Se puso a disposición de las Unidades de Salud Pública a todo el personal de otras instituciones del Departamen-

to de Salud. Esta primera fase del programa se llevó a cabo utilizando los locales de las Unidades de Salud Pública y los Dispensarios Rurales como Centros de Vacunación.

El plan recibió el endoso entusiasta de la clase médica, realizándose una amplia campaña de propaganda mediante el uso de la radio, la televisión, material impreso y equipos rodantes de parlantes. Las escuelas, las entidades cívicas, las asociaciones deportivas, las entidades religiosas y los centros sociales cooperaron decididamente en la labor educativa.

A mediados de 1956 (junio de 1956) se esbozó el programa del Segundo año de Vacunación. Se amplió el plan en cuanto a edades llegando a cubrir hasta los 15 años. Como era de esperarse, se contempló volver a insistir con los grupos originales considerando que muchos habían escapado a la vacunación. La experiencia recibida demostró que muchos niños a ser cubiertos por el plan original no habían sido vacunados entre otras razones, por las siguientes:

1. Residían en regiones rurales muy apartadas.
2. Los padres tenían que cargar en brazos a los niños hasta los Centros de Vacunación que eran muy distantes.
3. Las horas de trabajo de los padres coincidían con las horas laborables de las Unidades de Salud Pública.
4. Muchos padres no estaban convencidos de la bondad de la vacuna.
5. Ignorancia extrema de los padres.

Para lograr el objetivo original y solucionar estas dificultades la nueva campaña del 1 de julio de 1956 al 30 de junio de 1957 consistía de dos partes:

1. Continuación de la vacunación en las Unidades de Salud Pública según los planes originales.
2. Organización de Unidades Móviles constituídas por un líder de grupo, tres enfermeras, dos secretarios y una enfermera auxiliar. Estas Unidades Móviles, con todo el equipo de vacunación y personal adiestrado fueron organizadas para servir a la Isla entera, la que para estos fines fué dividida en siete zonas. Mediante un plan coordinado, trazado por las Unidades de Salud Pública, el equipo móvil visitó las areas rurales menos accesibles. El itinerario de trabajo se planteó de acuerdo a las necesidades locales.

En julio de 1957 se comenzó la tercera etapa del Programa de Vacunación. Nuevamente se amplió el grupo de edades a cubrirse, llegándose hasta los veinte años e incluyéndose a las mujeres embarazadas, en las que aparentemente existe una mayor suceptibilidad.[17]

Resultados y Conclusiones.

TABLA NO. 4

DOSIS DE VACUNA ADMINISTRADAS ENTRE NOVIEMBRE DE 1955 Y MAYO DE 1957

Edad:	Primera:	Segunda:	Tercera:	Total:
Menos de 5 años	216,247	182,361	116,557	515,165
De 5 a 9 años	273,046	242,357	183,063	698,466
De 10 a 15 años	115,114	98,228	66.855	280,197
Total de Dosis	604,407	522,946	366,475	1.493.828

La Tabla No. 4 se explica por sí sola dando una relación de las dósis de vacunas administradas entre la fecha de comienzo del Programa hasta mayo de 1957.

TABLA NO. 5

POBLACION CALCULADA Y NUMERO DE VACUNADOS (0 a 14 años, mayo 1957)

Población calculada			975,972	100%
Vacunados (1 dósis solamente)	81,461	8.3%		
Vacunados (2 dósis solamente)	156,471	16.0%		
Vacunados (3 dósis)	366.475	37.5%		
Total Vacunados (una, dos o tres dósis)			604,407	62%

La Tabla No. 5 nos muestra los resultados finales del número de vacunados hasta mayo de 1957 estableciendo porcentajes con la población calculada para el grupo de 0 a 14 años de edad.

Los resultados finales de la vacunación y la evaluación de los mismos están todavía por verse.[14,15] Pasará algún tiempo antes de poder tener datos concluyentes, pero las estadísticas recogidas en la experiencia inmunitaria de los Estados Unidos de Norte América, nos permiten esperar resultados tan buenos como los logrados por ellos.[2,3,10]

Contamos con la vacuna a virus muertos, que en el presente es la única arma biológicamente eficaz. Kaprowski y col.[8] han rea-

lizado pruebas en humanos utilizando virus atenuados por vía digestiva. Su experiencia parece ser promisora, pero el iniciador de esta línea de investigación, Albert Sabin, ha declarado recientemente que la vacuna con virus vivo atenuado sigue en la etapa experimental, y añade que la vacuna Salk es la única con aplicaciones clínicas en el presente.

Prácticamente no se ha registrado reacciones secundarias con la administración de la vacuna Salk en Puerto Rico, habiéndose limitado a leves alzas febriles, malestar general y urticaria pasajera.[4,11,15] Siegall de Mount Sinai[16] ha llamado la atención al hecho de que aún en personas alérgicas a la penicilina la administración de la vacuna Salk no produce reacciones atribuíbles al antibiótico que contiene.

Llamamos la atención a un hecho observado en Puerto Rico que reviste gran interés clínico. Algunos niños vacunados insuficientemente (dos dósis solamente), desarrollaron poliomielitis presentando un cuadro clínico atípico.[4,11] Es posible que la inmunización aunque incompleta lograra producir un nivel de anticuerpos que permitió una infección atenuada.[2,15]

Actualmente se está trabajando en la incorporación de la vacuna Salk a la triple vacuna ya conocida por todos. Batson y Christie han logrado buenos resultados con esta mezcla pero otros autores se han negado a confirmarla.[9]

Creemos que la clase médica de América debe enfrentar el problema de la Poliomielitis en su doble aspecto: médico y educativo.[9] Nadie en mejor posición para ello que el pediatra. Suscribimos las sabias palabras del doctor Martmer, Presidente de la Academia de Pediatría de Norte América, "Si hemos de conquistar el polio paralítico . . . entonces cada uno de nosotros . . . debe convencer a sus pacientes de que se inmunicen y que hagan lo propio con toda su familia. El polio paralítico puede ser eliminado. Podemos y debemos hacerlo".

BIBLIOGRARIA

1. Abramson H., Greenberg M. Pediatrics 16:478:55.
2. Brown G. C. Amer. J. Pub. Health 45:1401; Nov. 53.
3. Brown G. C., Smith D. C. Federation Proc. 14:458:55
4. Bureau of Communicable Diseases, Dept. of Health of the Commonwealth of P. R. Personal Communication (Dr. A. de Juan).
5. Faber H. K. Pediatrics 17:2:56.
6. Francis Jr. T. Amm. Jour. Pub. Health 45:5:55.
7. Hodes H. L., et al Pediatrics 17:16:56.
8. Paprowski H., Norton T. W., Jervis G. A., Nelson T. L., Chadwick D. L., Nelson D. J., Meyer K. F. JAMA 160:954:56.
9. Lendauer K. S. Poliomyelitis 1957, Ped. Cl. of North America, May 1957, W. B. Saunders Co., Phila.

10. Langmuir A. D. A Preliminary Report on the Surveillance of Poliomyelitis in the United States. (12)

11. Matta E. L. Bol. Asoc. Med. P. R. 45:12:56.

12. Rivers T. M. Information for Physicians on the Salk Poliomyelitis Vaccine-National Foundation for Infantile Paralysis No. 4, Feb. 1957.

13. Sabin A. B. Amm. Jour. of Med. Sc. 230:1:55.

14. Salk J. E. JAMA 151:1081:53.

15. Salk J. E. Penn. Med. Jour. 58:1321:55.

16. Siegall S. Amm. Jour. Pub. Health 45:791:55.

17. Bates T. American J. Dis. Child. 90:189:55.

PULMONARY HYALINE MEMBRANE DISEASE OF THE NEWBORN:

REPORT OF TWO CASES

HECTOR CRUZ-HERNANDEZ, CAPTAIN, USAF (MC)

The medical literature of the past two decades contains a great number of reports concerning the pulmonary hyaline membrane disease of the newborn, also referred to as asphyxial, hyaline-like, or vernix membrane. This disease entity continues to puzzle pediatricians, pathologists, and obstetricians alike, in spite of efforts made so far to elucidate its nature. The magnitude of the problem can be appreciated when one realizes that many authorities consider it the most frequent cause of death in liveborn premature infants, prematurity itself being one of the leading causes of death in the world today.

Although the disease has been discussed widely throughout the world, the recent Puerto Rican medical literature contains little or no information regarding this important subject. It is our hope in presenting this discussion and the case reports to the medical profession of the island to help spread interest in this disease and perhaps stimulate clinical and laboratory studies to further our knowledge of its etiology, pathogenesis, and treatment.

The usual case of pulmonary hyaline membrane disease of the newborn presents an infant, as a rule premature, and frequently delivered by cesarean section, who a few hours after birth develops dyspnea of increasing severity, cyanosis, and retraction of the thoracic cage, predominantly sternal. The condition carries with it a high mortality rate. The symptoms persist in spite of treatment, and the infant usually dies within seventy-two hours. Even though the diagnosis may be suspected prior to death, the final confirmation depends on the identification of the hyaline membranes in the patient's lungs on microscopic examination.

The membrane is usually described as a layer of homogeneous, eosinophilic, "hyaline-like" material coating the mucosal surface of alveolar ducts, atria, and alveoli of the lungs.[1,3] This is associated with collapsed, airless, alveoli and alveolar sacs with a solid appearance (atelectasis) found between the open, aereated spaces which contain the membranes. The gross appearance of the lungs is characterized by its dark, bluish-purple color and a consistency firmer than usual, resembling that of liver.

The etiology and pathogenesis causing the development of the hyaline membranes are not known. It is out of the scope of a

From 3505th USAF Hospital, Greenville Air Force Base, Mississippi.

limited report such as this to detail the various theories and experimental evidence presented to explain the process. At the present time two concepts predominate in an attempt to explain the problem. According to the first concept, aspiration of amniotic fluid occurs presumably due to intra-uterine anoxia, with subsequent concentration of its protein material in the peripheral portion of the respiratory tree. This results in the formation of the membrane, obstruction, and atelectasis. The second concept postulates the derivation of the protein material in the membranes from the infant's blood secondary to injury to the capillary network, again possibly due to anoxia. The reader is referred to detailed publications by De and Anderson,[1] Blystad et. al.[5], Latham et. al.[6], and others[7,8] for comprehensive reports and references on experimental production of hyaline membranes, causative effects of cesarean section and intra-uterine anoxia, and histochemical studies on the composition of the membranes.

The diagnosis of pulmonary hyaline membrane disease of the newborn must be considered in all newborn infants, particularly premature infants, and especially those delivered by cesarean section, who after an initial period of well being develop dyspnea and cyanosis. There is also usually marked retraction of the thoracic cage, especially of the sternum. Clinically there may be areas of suppressed, normal, or exaggerated breath sounds to auscultation. No constant or pathognomonic physical findings exist.

Few reports have appeared in the literature concerning the radiographic appearance of the lungs in these cases; however, it is felt by some authors[9,10] that roentgenograms are definitely helpful in the diagnosis. The x-ray films are usually described as showing a patchy appearance with numerous, diffuse, small areas of atelectasis throughout both lung fields in a fine lacework pattern with some areas of compensatory emphysema present.

The treatment of this condition has been limited by the lack of knowledge concerning its etiology and pathogenesis. There is fairly general agreement as to the use of oxygen, preferably administered through some nebulizing or mist-producing apparatus; gastric aspiration to prevent possible further vomiting and aspiration; gentle suction of the upper airways with a soft rubber bulb or catheter; and prophylactic antibiotics. Other means of therapy which have been advocated include tracheal intubation, positive pressure resuscitation, and gastric administration of oxygen. Oral feedings should be deferred as long as the respiratory difficulty persists. Caution must be exercised in the administration of oxygen to these patients since its indiscriminate use in high concentrations with premature infants may possibly lead to retrolental

fibroplasia and blindness according to recently accumulated evidence.

The prognosis is usually guarded. Various reports have shown hyaline membranes to be present in twenty to fifty per cent of autopsies performed on premature infants. Approximately half of these cases succumb within the first twenty-four hours of life.

Two cases of pulmonary hyaline disease in newborn infants have occurred in this hospital during the last year. The patients are discussed in the following case reports.

CASE REPORTS

Case 1. A full term male infant, weighing 7 pounds 10 ounces at birth, was delivered by cesarean section under spinal anesthesia because of a "dangerous" placenta with low posterior implantation and failure of labor to progress properly. No evidence of fetal distress was detected during the six hours of labor. The infant developed severe dyspnea and cyanosis approximately 55 minutes after birth. Physical examination revealed marked subcostal and sternal retraction and moderate decrease in breath sounds bilaterally. Radiographic examination revealed* multiple small patches of atelectasis throughout both lung fields compatible with pulmonary hyaline membrane disease. The dyspnea, retraction, and cyanosis persisted and increased in severity in spite of treatment with oxygen administered in the form of a mist through a nebulizer, suction, antibiotics, and supportive measures. The infant subsequently became exhausted and expired at 53 hours of age.

Case 2. A premature twin female infant, weighing 4 pounds 8 ounces at birth, was delivered by cesarean section under spinal anesthesia due to the fact that the mother had had a previous section. The baby was slow to cry and breath at birth and had a moderate amount of fluid in her naso and oro pharynx. Adequate respiration and crying began after four minutes of suction, oxygen, and stimulation. Gastric aspiration in the operating room yielded 10 cc. of clear amniotic fluid. Her condition was good upon arrival at the nursery. At approximately two hours of age, the infant developed cyanosis which soon became severe, dyspnea, and retraction of the thoracic cage, especially of the sternum. Physical examination revealed, in addition, an emphysematous appearance of the upper chest, decreased breath sounds over the left hemithorax, and normal breath sounds over the right hemithorax. Suc-

* The roentgenograms in these cases were interpreted by Dr. William C. Yarbrough, Radiological Consultant, 3505th USAF Hospital, Greenville Air Force Base, Mississippi.

tion of the upper respiratory passages revealed little or no fluid at any time. The signs of anoxia were not relieved by oxygen through a nebulizer at high concentration (8 - 10 L. min). Roentgenograms of the chest revealed multiple, small areas of atelectasis in a patchy distribution throughout both lung fields. The patient was treated with oxygen mist, suction, antibiotics, and supportive care. In spite of all measures, the dyspnea and cyanosis persisted, and the infant expired at 36 hours of age.

Positive findings at the postmortem examination were limited to the lungs in both patients. The lungs were of a dark, bluish-purple color throughout with a moderately firm consistency. The microscopic findings, similar in both cases, revealed large areas of atelectasis containing engorged capillaries and small blood vessels, alternating with scattered expanded alveolar spaces. Most of the aereated alveolar sacs and alveoli contained a thin, irregular collection of homogeneous, deeply eosinophilic material closely applied to their inner surface.*

The cases summarized above present the usual clinical and pathological picture seen in infants afflicted with pulmonary hyaline membrane disease in the neonatal period. They demonstrate the fact that the membranes may occur in full term infants even though the greatest number of cases are seen in prematures. They would also seem to substantiate the present opinion of some workers in this field that cesarean section may in some unknown manner play a more than coincidental role in the occurrence of this condition.

SUMMARY

Two cases of pulmonary hyaline membranes in newborn infants, one full term and one premature, are presented. The clinical, radiological, and pathological findings occurring in these patients are described, as well as the present means of treatment. It is hoped that in the future additional knowledge concerning the etiology and pathophysiology of this disease will be obtained enabling us to develop a better preventive or therapeutic approach with a resultant decrease in mortality.

---

*The histologic sections in these cases were reviewed by Major Robert W. Morrissey, USAF (MC) and Captain Richard M. Nunnally, USAF (MC), from the Laboratory Service, 3810th USAF Hospital, Maxwell Air Force Base, Ala.

REFERENCES

1. Potter, E. L.: *Pathology of the Fetus and the Newborn*. The Year Book Publishers, Inc., Chicago, Ill., 1952. pp. 248-252.

2. *Report of the Fifth M and R Pediatric Research Conference*: M and R Laboratories, Columbus, Ohio, 1953.

3. Gordon, Harry H.: Pulmonary Hyaline Membrane. In Nelson, W. E. (editor): *Textbook of Pediatrics*. 6th edition. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1954. pp. 276-278.

4. De, T. D., and Anderson, G. W.: Hyaline-like membranes associated with diseases of the newborn lungs: A Review of Literature. *Obst. Gyn. Survey*. **8**:1-44, 1953.

5. Blystad, W.; Landing, B. H.; and Smith, C. A.; Pulmonary hyaline membranes in newborn infants. Statistical, morphologic, and experimental study of their nature, occurrence, and significance. *Pediatrics*, **8**:5-21, 1951.

6. Latham, E. F.; Nesbit, R. W. Jr; and Anderson, G. W.: A clinical pathological study of the newborn lung with hyaline-like membranes. *Bull. Johns Hopkins Hospital*. **96**:173-198, 1955.

7. Miller, H. C.: Pulmonary hyaline membranes in newborn infants. *Postgraduate Medicine*. **10**:511-515, 1951.

8. Woicik, E. C.: Pulmonary hyaline membranes in the newborn. *Bull. Georgetown University Medical Center*. **8**:98-106, 1955.

9. Neuhauser, E. B. D., and Wittenborg, M. H.: Pediatric radiology. *N. E. J. Med*. **249**:62-68, 1953.

10. Mescham, I.; Marvin, P. D.; Gordon, V.; and Regnier, G.: The radiographic appearance of hyaline disease of the lungs in the newborn. *Radiology*. **60**:383-390, 1953.

METASTATIC OVARIAN CARCINOMA (KRUKENBERG TUMORS)

REPORT OF A CASE, WITH PRIMARY SITE IN APPENDIX

RAFAEL L. QUINQUILLA, M.D.; HAYNES G. JACKSON, M.D.**

Krukenberg tumors are a pathological entity which, although not frequent, have been seen by all physicians at one time or another.

It is an accepted fact that these metastatic ovarian carcinomas are secondary to primary lesions in the gastrointestinal tract or its adnexal structures. Diddle[2] worked a table in the 557 cases he revised (Fig. 1) where the smallest incidence of the primary site was the small bowell, appendix, or pancreas. This finding led us to write up this case seen in our service where the primary site appears to be the appendix.

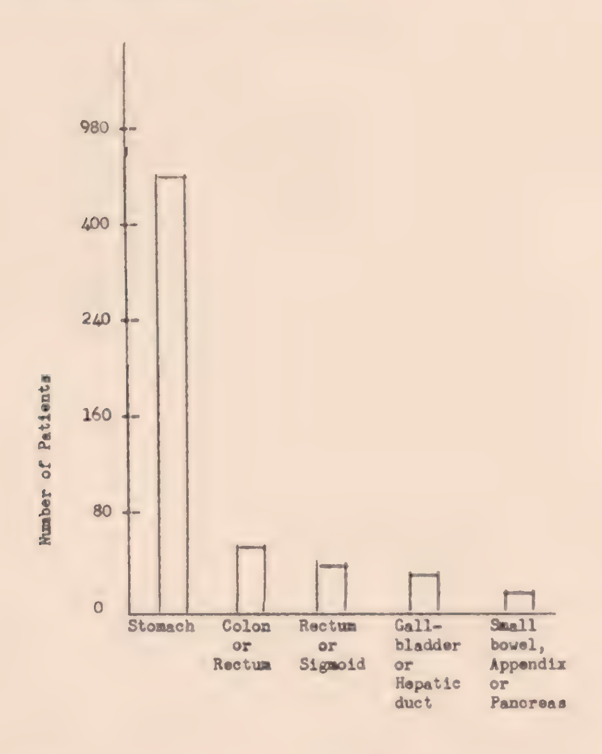


Figure 1. Origin of primary carcinoma for 557 patients with metastatic ovarian cancer according to Diddle[2].

* OB-Gyn Service, Army and Navy Hospital, Hot Springs, Arkansas.

Mrs. E., 29 year old white female, gravida III, Para III, last delivery 1953, no pregnancies since because of contraceptive measures, no history of complications during pregnancies. Menarche at age 13. She married for the first time when 19 years of age; first child born when 21 years old. When she divorced to remarry when 25 years old, patient had two pregnancies from this marriage. No history of any menstrual irregularities. No history of any pelvic diseases or surgery. Seen for the first time in the Outpatient Department on 5 January 1957 when an appointment was given to be seen in the Gynecology clinic. Seen in the Gynecology Clinic on 14 January 1957. She was referred by her private physician because of doubtful diagnosis between pregnancy, a pelvic mass, or both.

Since the middle of November 1956 the patient had been complaining of a feeling of fullness, anorexia, and the fact that she would have a bowel movement immediately after the ingestion of food. On 23 December 1956 she missed her regular menstrual period but had no symptomatology of early pregnancy. On a visit to her private physician she was informed she was pregnant. A week after her missed menses the patient started to have vaginal spotting on and off, and she noticed some "knots" in her abdomen. Upon a return visit to her physician he informed her of the possibility of a pelvic tumor together with the pregnancy.

Upon our first examination we found an eroded cervix that bled easily to touch. Punch biopsies were taken of different eroded areas. Two firm irregular masses were discovered in the right lower quadrant and midline, arising from the pelvis to near the level of the umbilicus, fixed, moderately painful to palpation. The fundus of the uterus could not be differentiated from these irregular masses. Moderate fixation, firmness, and tenderness posterior to lower uterine area were found. Tentative diagnoses of ovarian tumor, uterine myoma, or pregnancy were considered at this time.

Blood and urine studies were essentially negative. Pregnancy test (rabbit) was positive. X-ray studies of gastro-intestinal tract showed no evidence of pathology except the presence of a large diffuse mass in the lower pelvis suggestive of enlarged uterus or tumor, which displaced the cecum upward. Biopsies of the cervix showed no evidence of malignancy. Gastroscopy failed to reveal any tumor mass or changes suggestive of any gastric pathology. The patient was admitted to the hospital on 11 February 1957 for surgical intervention. Pregnancy test (frog) was repeated at this time (about one and one-half months' amenorrhea) and was negative. On 20 February 1957 an exploratory laparotomy was performed under general anesthesia. About 2000 cc of

a free clear straw-colored fluid was in the peritoneal cavity. Both ovaries were transformed into two large solid masses with an irregular smooth surface, free in the pelvic cavity. The uterus was of normal size and shape (Fig. 2). Multiple fibrous adhesions of the bladder to the anterior portion of the uterus were found. The peritoneal lining of the uterus and intestinal loops as well as omentum were covered with small white raised indurated growths. An indurated area was observed in the lower part of the rectum but no evidence of tumor. A hard indurated area was felt near the cardia of the stomach, but no formed tumor or mass was found. The vermiform appendix was fibrotic, hard, and with acute inflammatory reaction of the peritoneal cavity, with multiple adhesions to surrounding structures forming a tumor mass, friable, that bled easily.

Total hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy was performed. The patient's postoperative course was uncomplicated. She was discharged on 28 February 1957, her eighth postoperative day.

Pathological studies of specimens showed the following:

1. Ovaries: Bilateral Krukenberg tumors (embedded in its connective tissue small clusters of signet ring cells);
2. Tubes: Metastatic adenocarcinoma;
3. Vermiform appendix: Adenocarcinoma (primary, diffuse



Figure 2. Uterus and ovaries (Krukenberg tumors) of case reported. Right tumor mass cut to show solid nature. The cut section shows variegated areas, cystic, gelatinous, intermingled with a firm to spongy framework.



Figure 3. Cut section of left ovary (Krukenberg tumor) in case reported, showing cystic and gelatinous areas with a firm to spongy framework.

infiltrating type). The lumen of much of the appendix was obliterated and replaced by dense fibrous scar;

4. Omental and intestinal nodules: Metastatic adenocarcinoma;
5. Uterus: No evidence of anaplastic cells.

On 14 March 1957, for one week, patient was re-admitted to the hospital because of profound anemia and intense backache. She was given blood transfusions and nitrogen mustard as well as x-ray paliative therapy.

On 5 May 1957 (one and one-half months postoperative) the patient was re-admitted because of intense sacro-coccygeal pain, distended abdomen, and vomiting of fecal material. At this time the patient was emaciated, anemic, and in great distress. The operative scar had keloid formations. The abdomen was distended, tympanic, with dull areas suggestive of free liquid in the peritoneal cavity. Vaginal examination revealed numerous irregular masses fixed in lower pelvis. On 7 May 1957 exploratory laparotomy was performed under general anesthesia for relief of the intestinal obstruction. About 8000 cc of free liquid was obtained from the peritoneal cavity. There were numerous metastatic carci-

nomatous nodules in the operative scar. The lower intestinal loops were involved in a generalized metastatic mass. Parietal and visceral peritoneum were loaded with carcinomatous implants.

A jejunostomy was performed, and a Levine tube placed in the wound. The patient's course was completely downward, and she died on 24 May 1957, three months after first surgical intervention.

COMMENT

It is interesting to note that in this case early symptomatology was vague. It was the amenorrhea that drove the patient for medical advice, thinking of a pregnancy. When first seen, the metastatic process was well advanced. Although the appendix was the primary site, there were no symptoms suggestive of its involvement even though the process was well advanced. When roentgenographic studies and gastroscopy are negative, it is well to think of other sites for the primary lesion.

The diagnosis of metastatic ovarian carcinoma of Krukenberg carries a grave immediate prognosis due to the fact that by the time the ovaries are involved, spread in the lymphatic system is extensive.

BIBLIOGRAPHY

1. Speert, Harold: Friedrich Krukenberg and ovarian tumors. Cancer, Vol. 8, No. 5, 809-871, Sept-Oct. 1955.

2. Diddle, A. W.: Krukenberg tumors: diagnostic problems. Cancer, Vol. 8, No. 5, 1026-1034, Sept-Oct. 1955.

3. Díaz García, M., Correa, J. F.: Report of a case of ovarian tumor of the Krukenberg type. Bol. Asoc. Med. de Puerto Rico **23**:210-212, 1931.

4. Te Linden, R. W.: Operative gynecology, 2nd Ed, 692-693, Lippincott.

5. Warton, Lawrence: Gynecology, 2nd Ed, 600-602, Saunders, 1947.

6. Novak, Emil: Gynecological and obstetrical pathology, 2nd Ed, 362-373, Saunders.

7. Douglas, G. F.; Douglas, G. C., Douglas, G. F., Jr.: Tumors of the ovary: endocrine and other rare ovarian growths. J. of Int. Col. of Surgeons, Vol. XVI, Nov. 1951, No. 5, 567-576.

QUINCUAGESIMA CUARTA
ASAMBLEA ANUAL

DE LA

ASOCIACION MEDICA DE PUERTO RICO

NOVIEMBRE 19-23, 1957

HAGA ARREGLOS PARA ASISTIR
AL MAYOR NUMERO DE ACTIVIDADES



GUILLERMO PICO, M.D.
Presidente Año 1957

NUESTRO PRESIDENTE

GUILLERMO PICO, M.D., Oftalmólogo, nació en Coamo, P. R., el 9 de diciembre de 1915, siendo sus padres el señor Arturo Picó y la señora María Teresa Santiago. Casado con Mercedes Alonso; hijos, Mercedes, Guillermo y Carmen María Teresa.

Estudios de medicina en la Escuela de Medicina de la Universidad de Maryland, 1936-40. Internado en el Hospital Presbiteriano de San Juan, julio 1940 a junio 1941. Residente en medicina interna, Hospital Pavía, julio 1941 a 1944.

Curso básico en oftalmología, Escuela graduada de Medicina de la Universidad de Pennsylvania. 1944-45; residencia en oftalmología en el St. Lukes Hospital de New York. 1945-46; asistente del doctor Ramón Castroviejo en la ciudad de New York, 1946-48.

Oftalmólogo, Hospital Pavía, Hospital San Patricio (consultor), Clínica Pereira Leal, Hospital Presbiteriano; Jefe de oftalmología en el Hospital de la Capital; Profesor y Jefe del Departamento de Oftalmología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Puerto Rico.

Miembro de la Asociación Médica de Puerto Rico, Asociación Médica Americana, Colegio Americano de Cirujanos, Academia Americana de Oftalmología, Fellow de la American Ophthalmological Society (que consta solamente de 150 oftalmólogos de los Estados Unidos, Canadá, Brasil y Puerto Rico); miembro de la Junta de Directores de la Asociación Panamericana de Oftalmología.

Autor de trabajos sobre oftalmología, publicados en el Boletín de la Asociación Médica de Puerto Rico, Archives of Ophthalmology y otras publicaciones médicas.

En la Asociación Médica de Puerto Rico ha ocupado los cargos de mayor importancia, tales como delegado y presidente de la Cámara de Delegados.

Esta página en honor a nuestro presidente debió haber salido a principios de año; pero con motivo del atraso con que ha venido publicándose nuestro Boletín durante los últimos meses, incluímos la misma en esta edición que verá la luz pública cuando ya está por terminar el período de la presidencia del doctor Picó.

Si bien lamentamos esta inusitada tardanza en la publicación de la página introductora de nuestro presidente; por otro lado nos place poder hacerlo, ahora, cuando es de conocimiento general la excelente labor realizada por el doctor Guillermo Picó en el desempeño de sus obligaciones.

El cargo de presidente de una agrupación como la nuestra, en una época durante la cual se registran en nuestro país, al igual que en todas las naciones civilizadas del orbe, cambios drásticos en todos los órdenes de vida, precisa de hombres de gran temple y abnegación, y sobre todo que estén dotados de un gran espíritu batallador, para conseguir que se mantengan incólumes los principios por los cuales lucha la profesión médica puertorriqueña. La Asociación Médica de Puerto Rico ha sido muy afortunada en haber tenido este año en su dirección a un médico que ha llenado a cabalidad tales requisitos. El doctor Picó ha demostrado durante su

incumbencia, una gran preocupación por los problemas que atañen a la clase médica puertorriqueña, pero sin pasar por alto la ineludible responsabilidad que tienen contraída para con nuestro pueblo los médicos puertorriqueños.

Durante su incumbencia se ha esforzado tenazmente por conseguir que se establezca en Puerto Rico un verdadero programa de Escudo Azul; ha comparecido ante la Junta de Regentes y la asamblea general de la Cruz Azul a batallar en pro de los principios que defiende nuestra Asociación, ha cambiado impresiones con el señor gobernador, los señores legisladores, el Superintendente de Seguros y otros dirigentes gubernamentales, ha comparecido ante clubes cívicos y sociales, y ha asistido a vistas públicas en la Legislatura, en defensa de esos mismos principios. Le hemos visto además, dando una hábil y férrea pelea en defensa de los compañeros que laboran en el Fondo del Seguro del Estado, para que se incluyera a estos fieles servidores públicos en el servicio por oposición del Estado Libre Asociado; hemos observado cómo ha dedicado gran parte de su tiempo, aún sacrificando sus obligaciones profesionales, celebrando entrevistas con los integrantes de comisiones especiales de los Estados Unidos continentales, para tratar de llevar a la mente de esos señores, cuáles son los verdaderos problemas médicos de nuestro país y cómo cree la Asociación Médica que deben éstos ser enfocados; le hemos visto batallando entre sus compañeros de la facultad médica de la Escuela de Medicina por que se liberalizaran los procedimientos mediante los cuales se venía rigiendo la escuela, dando una más amplia autoridad a todos cuantos han venido año tras año laborando por el engrandecimiento de la misma; hemos visto cómo ha aceptado, una tras otra, innumerables invitaciones para participar en actos de distinta naturaleza, por considerar que tal participación por parte del presidente de la Asociación Médica, podría realzar el prestigio de nuestra agrupación.

Enumerar en su totalidad las distintas labores realizadas por el doctor Guillermo Picó en el desempeño de sus obligaciones como presidente de la Asociación Médica de Puerto Rico, sería tarea harto difícil. Bástenos decir, que la Asociación Médica de Puerto Rico debe sentirse altamente halagada de haber tenido en su dirección a este distinguido compañero, que en forma tan digna y fiel le ha servido durante el año 1957.

COMITES — AÑO 1957

Científico

Rafael A. Gil
Agustín M. de Andino
Arturo L. Carrión
José Chaves
E. S. Colón Rivera
Enrique Koppisch
Eduardo J. Montilla
J. Noya Benítez
Gualberto Rabell
Elí A. Ramírez
A. Ramos Oller
Víctor M. Rivera
Ramón A. Sifre

Junta Editora

Manuel E. Paniagua
Roberto Buxeda
A. S. Casanova Díaz
M. Guzmán Rodríguez
Raúl Marcial
E. Martínez Rivera
A. L. Mejía Casals
A. Otero López
Luis Passalacqua
Iván Pelegrina
J. Rodríguez Pastor
Calixto Romero
Dharma L. Vargas

Cáncer

Raúl Marcial
J. R. Casanova Díaz
J. E. Colón
Hamlet Hazin
Ramón E. Llobet
Víctor Marcial
A. Oliveras Guerra
José Picó
Félix M. Reyes
D. Rodríguez Pérez
Oscar Ruiz
Luis A. Vallecillo

Etica

Luis A. Sanjurjo
Jaime Acosta Velarde
Manuel A. Astor
Francisco J. Casalduc
O. Costa Mandry
A. Díaz Atiles
David E. García
M. Pavía Fernández
Eugenio M. de Hostos

Relaciones Públicas

R. Jiménez López
E. Fernández Cerra
J. García García
Frederick González
José Noya Benítez
Nelson Perea
C. A. Quilichini
Víctor M. Rivera
J. Rodríguez Olmo

Legislación

Francisco Berio
R. S. Díaz Rivera
Leopoldo Figueroa
José R. Fuertes
William R. Gelpí
Angel M. Marchand
P. Morales Otero
Antonio Ortíz
Julio A. Santos

Exhibiciones Científicas

Ramón M. Suárez, Jr.
Fernando A. Batlle
Roberto Busó
Lazslo M. Ehrlich
Lorenzo Galindo
J. R. González Flores
Jenaro Haddock
Víctor M. Marcial

Finanzas

José Forastieri
M. Alsina Capó
J. Dávila López
Jaime Font
José Licha

Relaciones Entre Médicos y Hospitales

C. Guzmán Acosta
José Berio
José S. Licha
Manuel E. Paniagua
C. A. Quilichini
F. L. Raffucci

Querellas

E. Pérez Santiago
Jenaro Barreras
E. Fernández Cerra
C. Méndez Polo
Luis M. Morales
Francisco E. Mundo
C.E. Muñoz MacCormick
F. L. Raffucci
Julio A. Santos

Convención

Frederick González
José R. Fuertes
J. R. González Giusti
Dolores I. Méndez
A. Ramos Oller
Dolores M. Piñero

Auxilio Médico Mutuo

E. García Cabrera
Manuel A. Astor
Rafael Bernabe
E. Martínez Rivera
M. Pavía Fernández

Malpractice

J. Serra Chavarry
Antonio Busquets
José Díaz Carazo
Angel M. Marchand
A. L. Mejía Casals
José A. Seín
R. A. Sifre
José M. Torres

Cursos Postgraduados

Ramón M. Suárez
E. Blas Ferraiuoli
Reinaldo A. Ferrer
R. Rodríguez Molina
Ramón J. Sifre
Carmen Troche de Mejía

Edificio

Ricardo F. Fernández
Basilio Dávila
José Fiol Bigas
Frederick González
Antonio H. Susoni
Luis J. Torres Oliver

Salud Pública y Beneficencia

Rafael Timothée
Francisco Berio
Abel de Juan
Fernando Padró
Ernesto Quintero

Club Médico

A. Ramos Oller
Joseph Aponte
Miguel Figueroa
José Landrón
Néstor Méndez
Ian Murphy
Pedro Orpí, Jr.
M. Rodríguez Ema
Jenaro Suárez

Credenciales

A. Otero López
A. L. Axtmayer
José Forastieri
Víctor J. Montilla
Antonio Navas
José Sánchez Ferreri
José Luis Vilar

Comité de Nuevos Miembros

Frederick González
Nayip Fas
Aníbal Lugo
Ernesto J. Marchand
Enrique Matta
Nelson Perea
Carlos A. Quilichini
J. Rodríguez Olmo
Ramón A. Sifre
Raúl Vizcarrondo

Narcóticos

José García García
Juan E. Morales
Iván Pelegrina
Calixto Romero
Héctor M. Sampayo
R. H. Señeriz

Bancos de Sangre

Walter A. Cervoni
R. Ramírez Weiser
Félix M. Reyes

Comité Relaciones Entre Profesionales

Francisco E. Mundo
Walter J. Benavent
Julio E. Colón
E. S. Colón Rivera
Héctor Feliciano
Ariel Méndez
Hilda M. Polo

Escudo Azul y Cruz Azul

José S. Licha
E. Colón Yordán
Ricardo Fernández
José R. Fuertes
M. Guzmán Rodríguez
R. Mejía Ruiz
E. Pérez Santiago
F. L. Raffucci
A. Ramos Oller
Antonio Rullán
José M. Torres

Educación y Hospitales

O. Costa Mandry
José A. Amadeo
Juan H. Font
H. García de la Noceda
R. Menéndez Corrada
Pedro A. Suau

Servicios Médicos

F. Hernández Morales
Francisco Berio
José Berio
J. R. González Giusti
Juan Homedes
Néstor Méndez
R. Porrata Doria
Antonio H. Susoni
Luis Torres Aguiar
Luis Torres Oliver
Héctor M. Vallés

Medicare

Jaime F. Pou
C. José Ferraioli
Rafael A. Gil
José S. Licha
Enrique Milán
Ramón A. Sifre, Jr.

Historia Medicina

E. Martínez Rivera
S. Arana Soto
E. Cuchí Coll
M. Guzmán Rodríguez
Juan J. Nogueras

Audiovisual

R. J. McConnie
A. L. Axtmayer
J. L. Costas Durieux
Luis A. Passalacqua
Elí A. Ramírez

Biblioteca

E. García Cabrera
Luis R. Perea
M. Pujadas Díaz
Juan A. Rosselló
Peter Sabatelle

Damas Auxiliares

Mercedes A. de Picó
Mercedes V. de Gil
Nina T. de Pou
Marjorie de Ferraioli
Josefina V. de Guzmán
Carmen M. de Basora
Francelis Sosa de Fas
Sra. O. Otero López
Sra. Jenaro Scarano
Diva L. de Andino
Evelyn de Paniagua
Nieves L. de Montilla
María J. Benítez de Suárez
María D. de Costa Mandry
Dorothy de Dávila
Sara Jean de Jesús
Teresita de Hernández Morales
Guillermina J. de Sanjurjo

Bessie Comas de Fernández
María C. de Koppisch
Helen de Buxeda
Ana S. M. de Raffucci
Harriet C. de Astor
Mary Martínez de Rivera
Irma P. de Santiago
Margarita M. de Fernández
Sra. Frederick González
Inés Abarca de Picó
Sylvia de Montilla
Pura de Ramos Oller
Jacqueline de Passalacqua
Cecilia Díaz de Santiago
Sra. Z. Rivera Biascoechea
Lily A. de Ramírez Ledesma
Matilde F. Sánchez Castaño
Sra. Carlos Jiménez Torres

STATEMENT REQUIRED BY THE ACT OF AUGUST 24, 1912, AS AMENDED BY THE ACTS OF MARCH 3, 1933, AND JULY 2, 1946 (Title 39, United States Code, Section 233) SHOWING THE OWNERSHIP, MANAGEMENT, AND CIRCULATION OF

BOLETIN DE LA ASOCIACION MEDICA DE PUERTO RICO, published monthly at San Juan, Puerto Rico, for ____________________, 19______.

1. The names and addresses of the publisher, editor, managing editor, and business managers are:

Publisher: Asociación Médica de Puerto Rico - Box 9111, Santurce, P. R.
Editor: Dr. Manuel E. Paniagua - Box 9111, Santurce, P. R.
Managing editor: Mr. Jesús A. Sánchez - Box 9111, Santurce, P. R.
Business manager: Mr. Jesús A. Sánchez - Box 9111, Santurce, P. R.

2. The owner is: (If owned by a corporation, its name and address must be stated and also immediately thereunder the names and addresses of stockholders owning or holding 1 percent or more of total amount of stock. If not owned by a corporation, the names and addresses of the individual owners must be given. If owned by a partnership or other unincorporated firm, its name and address, as well as that of each individual member, must be given.)

Name	*Address*
________________________________	________________________________
________________________________	________________________________

3. The known bondholders, mortgagees, and other security holders owning or holding 1 percent or more of total amount of bonds, mortgages, or other securities are: (If there are none, so state.)

None.

4. Paragraphs 2 and 3 include, in cases where the stockholder or security holder appears upon the books of the company as trustee or in any other fiduciary relation, the name of the person or corporation for whom such trustee is acting; also the statements in the two paragraphs show the affiant's full knowledge and belief as to the circumstances and conditions under which stockholders and security holders who do not appear upon the books of the company as trustees, hold stock and securities in a capacity other than that of a bona fide owner.

5. The average number of copies of each issue of this publication sold or distributed, through the mails or otherwise, to paid subcribers during the 12 months preceding the date shown above was: (This information is required from daily, weekly, semiweekly, and triweekly newspapers only.) __________

(sgnd.) JESUS A. SANCHEZ

Sworn to and subscribed before me this 30 day of september, 1957.

[SEAL] (sgnd.) LCDO. R. GONZALEZ
Fiddler, González & Nido

(My commission expires for life)

a full day's work in comfort

for people troubled with **hemorrhoids**

Offering greater convenience and accuracy of dosage, Nupercainal Suppositories give the same prompt, safe, lasting relief from discomfort of hemorrhoids so long associated with Nupercainal Ointment. Nupercainal Suppositories relieve the **itching, burning,** and **pain** of hemorrhoids — yet contain no narcotics to mask serious rectal disease.



Supply: Nupercainal Suppositories, each containing Nupercaine base 2.5 mg., zinc oxide, bismuth subgallate, acetone sodium bisulfite 0.05% (as a preservative) and cocoa butter; boxes of 12.

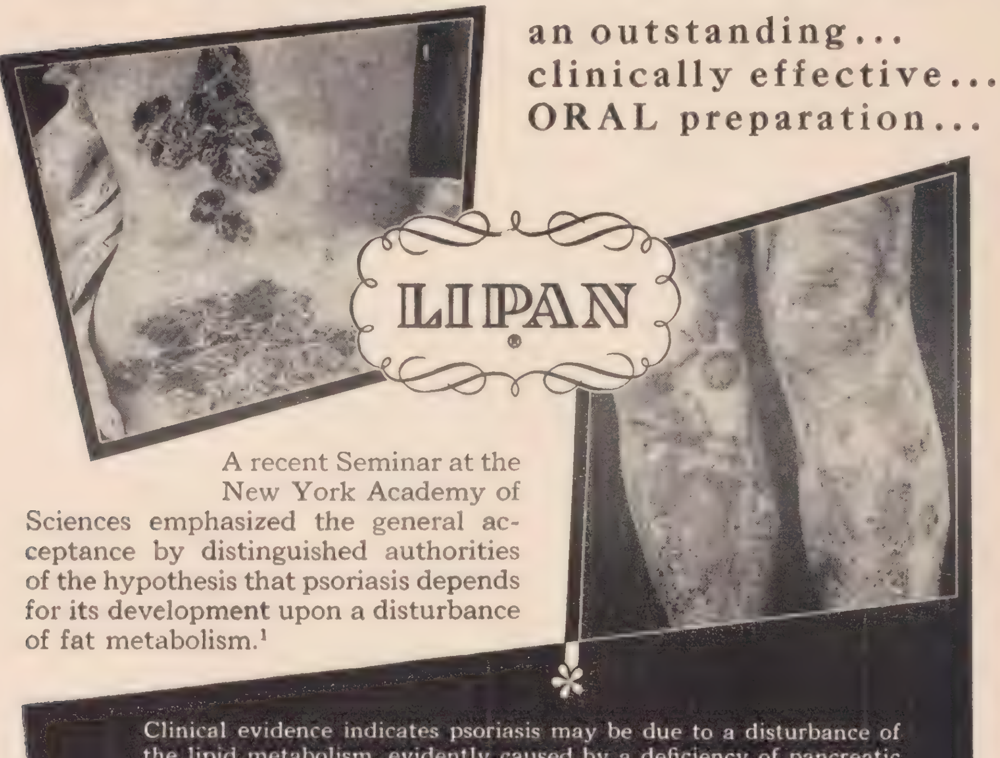
Also available: Nupercainal Ointment and Cream.

new **Nupercainal®** (dibucaine CIBA)

Suppositories

CIBA
SUMMIT, N.J.

NOW for PSORIASIS



A recent Seminar at the New York Academy of Sciences emphasized the general acceptance by distinguished authorities of the hypothesis that psoriasis depends for its development upon a disturbance of fat metabolism.[1]

Clinical evidence indicates psoriasis may be due to a disturbance of the lipid metabolism, evidently caused by a deficiency of pancreatic enzymes.[2,3,4]

LIPAN therapy is based upon replacement of pancreatic insufficiency.

LIPAN Capsules have been shown to be *clinically effective* in 66.7% cases. This is well above the established minimum for all types of psoriatic therapy of 36.2%.

LIPAN – and nothing but *LIPAN*, as maintenance regimen may keep patients free of lesions.[4]

LIPAN Capsules contain: Specially prepared, highly activated, dessicated and defatted *whole* Pancreatic Substance; Thiamine HCl, 1.5 mg.; Vitamin D, 500 I.U.

AVAILABLE:
BOTTLES
180's and 500's

1. Seminar; Psoriasis: N. Y. Academy of Sciences, Oct. 17, 1955.
2. Harris, O. J., et al. The Treatment of Psoriasis with Whole Defatted Pancreatic Substance. New York Physician & American Medicine, 37:4 (Nov, 1951).
3. Harris, O. J., et al. Whole Defatted Pancreatic Substance in The Treatment of Psoriasis. Jrl. Lancet, 72:7 p: 328-330 (July 1952).
4. Combes, F. C., Management of Psoriasis As a Metabolic Lipid Disturbance. New York State Journal Medicine, 54:13 (July 1954).

COMPLETE LITERATURE AND REPRINTS UPON REQUEST.
JUST SEND AN Rx BLANK

Spirt & Co., Inc.
WATERBURY, CONN.

ASOCIACION MEDICA DE PUERTO RICO

ASAMBLEA ANUAL

Noviembre 19-23, 1957.

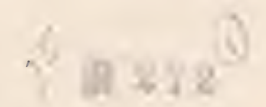
QUINCUAGESIMA CUARTA
ASAMBLEA ANUAL

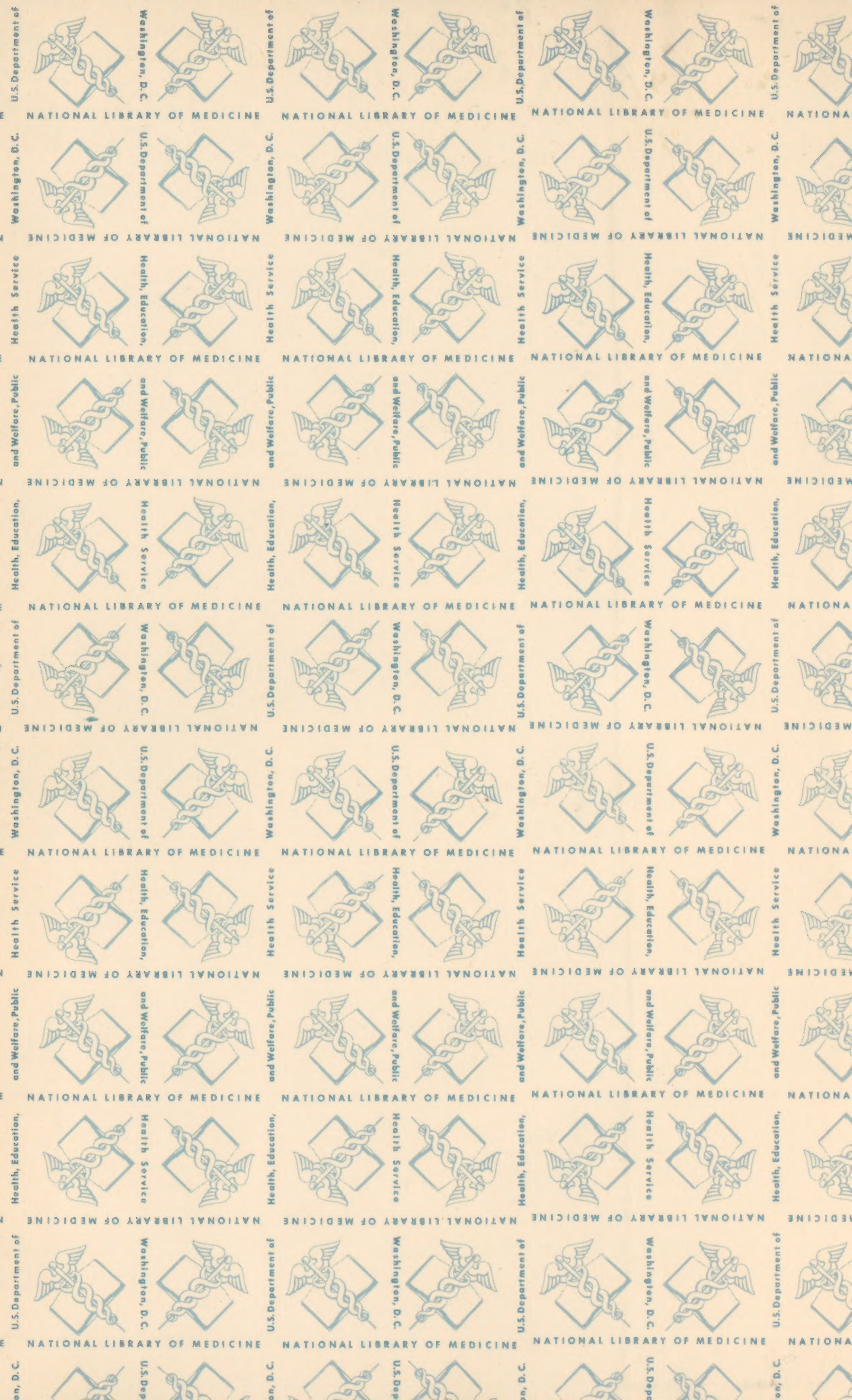
DE LA

ASOCIACION MEDICA DE PUERTO RICO

NOVIEMBRE 19-23, 1957

HAGA ARREGLOS PARA ASISTIR
AL MAYOR NUMERO DE ACTIVIDADES




NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE
U.S. Department of
Health, Education,
and Welfare, Public
Health Service
Washington, D.C.


NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE
U.S. Department of
Health, Education,
and Welfare, Public
Health Service
Washington, D.C.
JAN 8 1959